



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FORMULAÇÕES IMPEDITIVAS DE ABUSO DE FÁRMACOS

Trabalho submetido por
Sílvia Diana Domingos Rafael
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FORMULAÇÕES IMPEDITIVAS DE ABUSO DE FÁRMACOS

Trabalho submetido por
Sílvia Diana Domingos Rafael
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Ana Isabel Fernandes

Outubro de 2014

Agradecimentos

O meu sincero agradecimento à minha orientadora, Prof.^a Doutora Ana Isabel Fernandes, não somente pela dedicação e apoio na elaboração deste trabalho mas também pela forma como me inspirou e introduziu, na regência das suas unidades curriculares, ao mundo da tecnologia farmacêutica, área que despertou em mim maior interesse.

Ao corpo docente e demais núcleos integrantes do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, agradeço a participação activa na minha formação académica.

Aos meus pais, Silviano e Isabel, agradeço por terem sempre tomado como prioridade a educação dos seus filhos e por investirem em mim tanto tempo, trabalho e esforço. Por me terem incentivado continuamente, por terem acreditado em mim e por darem como certo o meu sucesso, o meu muito obrigado.

Ao Abel, meu irmão mais velho, estou grata por ser um exemplo de sucesso nos estudos que facilitou o meu empenho e passagem de testemunho para as nossas irmãs mais novas, Ana e Isa.

Ao Bruno, agradeço o apoio incondicional e incansável ao longo deste período, pelo companheirismo e pela partilha de vivências e conquistas que tornou possível e mais simples concretizar este feito. Agradeço-lhe também a ajuda na formatação informática, fundamental para a conclusão do trabalho.

Um obrigado final a todas as colegas e amigas que marcaram o meu percurso académico, de modo especial à Sofia Silva, Catarina Periquito, Catarina Duarte, Vânia Meseiro e Cláudia Oliveira, por tornarem esta jornada mais bonita, principalmente nestes momentos finais de elaboração da monografia e de assistência ao estágio.

Resumo

A crescente prevalência de condições de dor crónica tem sido acompanhada por acréscimo na utilização de analgésicos opióides. Ainda que considerados eficazes para o tratamento dos dois tipos de dor, crónica e aguda, o seu potencial inerente para mau uso, ou abuso, traz problemas como tolerância, dependência física e risco de *overdose*, problemáticas de saúde individual, que também dizem respeito à saúde pública.

Os utilizadores abusivos de opióides procuram obter efeitos euforizantes de forma rápida e geralmente servem-se da ingestão (preparação intacta ou adulterada), inalação/instilação nasal e injeção.

A manipulação, física ou química, das formas farmacêuticas, é feita para anular o controlo da velocidade de libertação dos compostos activos e/ou modificar a sua forma de apresentação de modo a facilitar a administração por vias alternativas.

Para fazer face à epidemia do abuso de fármacos, a indústria farmacêutica, através do desenvolvimento de novas tecnologias de formulação, tem feito esforços para apresentar formulações anti-abuso. Estas representam uma estratégia para diminuir o abuso, sem afectar a acessibilidade dos pacientes ao medicamento, e com a salvaguarda de não comprometerem os requisitos de qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos: estabilidade química, velocidade de libertação apropriada, reproductibilidade à escala comercial, eficácia e segurança clínica comprovadas.

De acordo com as características do fármaco e com a previsão do perfil de comportamentos para o abuso, adopta-se a abordagem anti-abuso preferencial: um sistema de libertação modificada (LM), associação ao fármaco de um antagonista ou um composto aversivo, exibição de uma barreira física ou mecânica à extracção, formulação de um pró-fármaco ou, ainda, uma combinação de duas ou mais estratégias.

Dado ser uma temática actual, com evolução diária, o impacto máximo da utilização destas formulações não será visto a curto prazo e até que a grande maioria dos analgésicos opióides prescritos sejam produtos com tecnologias anti-abuso.

PALAVRAS-CHAVE: Abuso de fármacos, Analgésicos opióides, Potencial para abuso, Formulações anti-abuso.

Abstract

The increasing prevalence of chronic pain conditions has been followed by increases in the use of opioid analgesics. Although considered effective for the treatment of acute and chronic pain, its inherent potential for misuse or abuse raises concerns about tolerance, addiction and risk of overdose, which affect both individual and public health.

Opioid abusers seek fast euphoric effects and usually take them orally (intact or tampered preparation), by inhalation or nasal instillation, and injection.

Manipulation of the products via physical or chemical tampering is done with the aim of defeating the formulation's release system or to modify the dosage form in order to ease the drug delivery by alternative routes of administration.

To face the prescription drug abuse epidemic, the pharmaceutical industry has made efforts to create abuse-deterrent products through the development of new formulation technologies. These formulations are a strategy to prevent opioid abuse liability without compromising medication access to patients and still meet the quality and safety requirements of pharmaceutical products, such as: chemical stability, appropriate release pattern, reproducibility on a commercial scale, and proven clinical efficacy and safety.

The best approach to deter abuse is selected according to the drug's characteristics and the prediction of the abusers' behaviour profile, and it could be: a modified-release delivery, combination of an opioid agonist with an antagonist or an aversive compound, provide a physical barrier to the extraction of the active pharmaceutical ingredient, create a prodrug or an association of two or more of these strategies.

Since this is a fairly new thematic with daily progress, the maximum impact of the use of these formulations will not be observed until the vast majority of prescribed opioid analgesics uses these abuse-deterrent technologies.

KEYWORDS: Drug abuse, Opioid analgesic, Abuse liability, Abuse deterrent formulation.

Índice Geral

Índice de Figuras.....	11
Índice de Tabelas.....	13
Lista de Abreviaturas.....	15
1. INTRODUÇÃO	17
2. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO	19
3. FÁRMACOS SUSCEPTÍVEIS DE ABUSO	23
3.1. Analgésicos estupefacientes	27
3.1.1. Importância e vantagens da terapêutica analgésica com opióides	29
3.1.2. Desvantagens e potencial para abuso ou uso ilícito.....	30
3.1.3. Epidemiologia de abuso e dependência	33
3.1.4. Medidas de gestão do risco de abuso de opióides.....	36
3.2. Estimulantes do Sistema Nervoso Central.....	39
4. IMPACTO E ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO DE FÁRMACOS.....	41
4.1. Propriedades do princípio activo	42
4.2. Farmacocinética e farmacodinâmica	43
4.3. Preparações orais sólidas	45
5. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA ANTI-ABUSO	49
5.1. Sistemas de libertação modificada.....	52
5.2. Associação de compostos	55
5.2.1. Associação agonista-antagonista	55
5.2.2. Associação com um composto aversivo	59
5.3. Barreiras físicas ou mecânicas.....	60
5.4. Pró-fármacos.....	68
5.5. Outros modelos em estudo.....	72
6. ENSAIOS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DAS FORMULAÇÕES	75
7. ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES	79
Bibliografia.....	83
Anexo I : Guidance for Industry Abuse-Deterrent Opioids – Labeling	

Índice de Figuras

Figura 1 - Número anual de novos abusadores de medicamentos psicoactivos nos EUA, de 1965 a 2002.....	24
Figura 2 - Percentagem de mortes por <i>overdose</i> provocadas por uso de apenas uma classe de fármacos com acção no CNS.	24
Figura 3 - Modelo proposto para o mecanismo de acção de um agonista, endógeno ou exógeno, dos receptores opióides com inibição (-) ou activação (+) de processos que levam ao efeito analgésico.....	28
Figura 4 - Esquema para classificação dos opióides de acordo com a sua potência analgésica e com a sua actividade intrínseca nos receptores.....	28
Figura 5 - Representação dos três domínios que contribuem para o desenvolvimento de dependência.	32
Figura 6 - Volume de prescrições médicas e vendas de analgésicos opióides no período de 1997 a 2006.....	35
Figura 7 - Representação esquemática do modelo OROS Push Stick em corte transversal.....	53
Figura 8 - Perfil de concentrações plasmáticas para OROS-hidromorfona e hidromorfona de LI.....	54
Figura 9 – Representação de duas formulações cujo antagonista opióide está sequestrado.	55
Figura 10 - Esquema representativo da tecnologia DETERx.....	61
Figura 11 - Esquema representativo da libertação de fármaco das esferas DETERx... .	61
Figura 12 - Esquema representativo do processo de fabrico de produtos de LP e LI com a tecnologia INTAC.....	63
Figura 13 - Objectos empregues no processo de adulteração física dos comprimidos.....	64
Figura 14 – Imagens fotográficas dos resultados obtidos por Vosburg et al. (2012)....	64
Figura 15 - Imagens fotográficas de (A) cápsulas ORADUR intactas e (B) em fase de dissolução com matriz viscoelástica que controla a velocidade de libertação do fármaco. Imagem fotográfica de (C) cápsula <i>Remoxy</i> resistente ao esmagamento e congelação	65
Figura 16 - Ensaios de esmagamento e seringabilidade à formulação original (em cima) e à formulação nova anti-abuso de <i>OxyContin</i>	66

Figura 17 - Evolução dos valores de abuso, reportados ao centro de envenenamento, por cada 1.000.000 de pessoas para o medicamento <i>OxyContin</i>	67
Figura 18 - Representação gráfica da biodisponibilidade de iguais dosagens da formulação <i>NRP290</i> e de bitartarato de hidrocodona, composto que compõe <i>Vicodin</i> de prescrição médica..	70
Figura 19 - Esquema representativo da estrutura química dos pró-fármacos <i>PF329</i> e <i>PF614</i> ..	71

Índice de Tabelas

Tabela I – Alguns eventos com relevância na história da terapêutica analgésica.	21
Tabela II - Vias de administração mais comuns para abuso e os métodos preferenciais de abuso ou adulteração das formas farmacêuticas.	25
Tabela III - Consequências relevantes do subtratamento da dor.	29
Tabela IV - Classificação dos opióides de acordo com a origem.	30
Tabela V - Principais receptores opióides e os seus efeitos fisiológicos principais provocados pela ligação de agonistas endógenos ou exógenos.	33
Tabela VI – Padrão de distribuição do princípio activo de formulações de libertação controlada de metilfenidato.	46
Tabela VII – Possível influência de alguns factores no potencial para abuso dos sistemas de libertação controlada de fármacos.	47
Tabela VIII - Intervenções anti-abuso e respectivos efeitos	50
Tabela IX – Sistematização das formulações de analgésicos opióides concebidas para impedir ou prevenir o abuso, em desenvolvimento (^{ED}) ou já disponíveis no mercado.	51
Tabela X - Forças relativas necessárias para esmagar comprimidos com diferentes formulações. Ensaio de dureza de acordo com a USP.	62
Tabela XI – Procedimento simplificado dos testes mecânicos e de extracção química aos quais foram submetidas as formulações PF329 e PF614	72
Tabela XII - Procedimentos laboratoriais para avaliação de uma formulação de libertação controlada de opióides.	78
Tabela XIII – Síntese das vantagens e desvantagens de cada estratégia anti-abuso, abordada anteriormente.	80

Lista de Abreviaturas

AA – Aminoácido

a.C. – antes de Cristo

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização, Eliminação

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AUC – Área sob a curva

Ca²⁺ – Cálcio

C_{máx} – Concentração plasmática

cP - Centipoise

CPDD – College on Problems of Drug Dependence

CYP – Citocromo P450

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

HBV – Vírus da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IN – Via Intranasal

IV – Via Intravenosa

I&D – Investigação e Desenvolvimento

K⁺ – Potássio

LC – Liberação Controlada

LI – Liberação Imediata

LP – Liberação Prolongada

LS – Liberação Sustentada

o.d. – “uma vez por dia”

OMS – Organização Mundial de Saúde

q.6.h. – “a cada 6 horas”

SNC – Sistema Nervoso Central

t_{1/2} – Semi-vida ou tempo de meia vida

$T_{\text{máx}}$ – Tempo decorrido até atingir a $C_{\text{máx}}$

USP – United States Pharmacopeia

w/w – Peso/peso

1. INTRODUÇÃO

O conceito de abuso de um medicamento de prescrição, *i.e.* sujeito a receita médica, é definido como qualquer uso intencional de medicação com propriedades intoxicantes que desrespeite a prescrição médica para uma dada condição clínica, excluindo o uso accidental. Exemplo desta prática é o uso de medicação de terceiros (Compton & Volkow, 2006a, 2006b).

O potencial para abuso pode ser designado como a probabilidade, intrínseca ao fármaco com efeitos psicotrópicos, de ser administrado num regime diferente do prescrito e que poderá resultar em consequências indesejáveis. Este conceito engloba duas vertentes e cada uma consegue predizer a dimensão do abuso. A vertente da auto-administração abrange os parâmetros de frequência, das vias de administração e da dose usada. Já a dimensão das consequências indesejáveis é mensurada pelos efeitos terapêuticos e fisiológicos, efeitos psicomotores e cognitivos, e efeitos comportamentais reflectidos pelo uso crónico e compulsivo do fármaco, ou pela dificuldade em cessar a toma (Balster & Bigelow, 2003). A determinação do potencial para abuso de um fármaco pode ser baseada em elementos preditivos ou em evidência do abuso real, sendo que para fármacos recentemente aprovados apenas se conta com o valor de previsão (Sapienza, 2006).

O abuso de fármacos pode ser conseguido de diversos modos. No que diz respeito à classe dos analgésicos opióides, geralmente a toma oral é feita inapropriadamente, ingerindo-se um número de comprimidos muito superior ao prescrito pelo médico. Em alternativa, fragmenta-se o comprimido com a finalidade de inalar o fármaco ou de o dissolver num solvente (água ou álcool) para injectar a mistura, intravenosamente (Khan & Gharibo, 2010).

A proliferação crescente do abuso de medicamentos de prescrição médica deve-se aos múltiplos meios de acesso à medicação e à sensação de segurança dos utentes baseada no facto de serem produtos aprovados por entidades reguladoras, como por exemplo pela FDA (Khan & Gharibo, 2010).

O abuso de fármacos resulta, usualmente, na manipulação da formulação aprovada tornando-a utilizável numa forma diferente (Spillane, 2004):

- Comprimidos, cápsulas ou compostos incorporados num emplastro podem ser dissolvidos num solvente com o fim de serem injectados,

- Um sistema de libertação prolongada pode ser alterado de forma a disponibilizar a quantidade total de fármaco num bólus, e
- Uma formulação oral pode ser triturada (ou removido o conteúdo de uma cápsula) para inalação.

A grande maioria das pesquisas desenvolvidas sobre esta matéria foca-se nos analgésicos estupefacientes, visto que esta classe de medicamentos é alvo de crescente uso abusivo desde os anos 1930 até à actualidade (Balster & Bigelow, 2003).

As formas orais sólidas de libertação prolongada (LP) são geralmente o alvo preferencial para adulteração porque, uma vez que pretendem diminuir a frequência da administração, contêm maiores doses de fármaco do que as formulações de libertação imediata (LI) (Alexander, Mannion, Weingarten, Fanelli, & Stiles, 2014; Moorman-Li et al., 2012). A manipulação física para abuso deste tipo de formulações é feita com o intuito de combater o mecanismo de libertação controlada de modo a tornar o fármaco rapidamente biodisponível (Mansbach & Moore, 2006). Assim, estas formas desenvolvidas para trazer benefício posológico ao paciente tornam-se as mais problemáticas e mais desejadas pelos utilizadores recreativos. Um exemplo é o da oxicodona, actualmente disponível nos EUA com dosagem máxima de 30 mg para formulações LI, ao passo que as formulações de LP (*Oxycontin*) chegam aos 80 mg (Drugs.com, 2014a, 2014b).

Há notório consenso, entre as entidades reguladoras e a comunidade científica, em como avaliar a propensão para abuso de fármacos como os opióides, estimulantes, anti-depressivos e canabinóides. Estas considerações e *guidelines*, permanecem válidas e úteis até aos dias de hoje, tendo sofrido poucas alterações no decorrer dos anos. Contudo, o problema surge quando são criadas formulações farmacêuticas novas e diferentes das até então avaliadas (Balster & Bigelow, 2003).

Não descurando os avanços científicos nas formulações que impedem ou limitam o abuso, um factor primordial na prevenção do abuso de fármacos é a regulamentação minuciosa dos medicamentos com potencial de abuso, quer em fase de desenvolvimento, quer quando estão já em circulação no mercado (Balster & Bigelow, 2003).

2. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO

O uso de analgésicos opióides data de 3400 anos a.C., segundo evidências em papiros originários do Egito. No entanto, é em 1806 que surge o relato de um composto desenvolvido e caracterizado por Friedrich Sertürner, denominado de “morpheus” (Paice, 2007).

O isolamento dos alcalóides com propriedades medicinais dos produtos de origem natural e o desenvolvimento das agulhas hipodérmicas foram dois avanços tecnológicos que, na primeira metade do século XIX, propiciaram os problemas de abuso e dependência por fármacos deste tipo e por via parentérica. A morfina, isolada em 1812, foi uma das primeiras substâncias a ser administrada por esta via (Schuster, 2006).

Em 1914, surge a “Harrison Narcotic Act”, uma lei para regular a importação, fabrico e distribuição de opiáceos de prescrição médica e cocaína, através da imposição de taxas sobre os responsáveis por estas actividades (Schuster, 2006). Pelo ano de 1920 já os Estados Unidos da América, a maior parte da Europa, União Soviética, Japão, China e alguns regimes coloniais, tinham controlo governamental estabelecido para o fornecimento de fármacos. Os regimes legais foram actualizados após os anos 1960s como resultado da necessidade de diminuir o abuso de algumas classes farmacoterapêuticas (Spillane, 2004).

A preocupação pela problemática do abuso remonta a 1929, ano em que foi formado o *Committee on Drug Addiction*, posteriormente designado por *College on Problems of Drug Dependence* (CPDD), com o propósito de desenvolver analgésicos que oferecessem menor margem para abuso do que a morfina, o agonista total dos receptores opióides por excelência (Balster & Bigelow, 2003). A missão do CPDD regia-se por três etapas: fazer uma revisão de literatura sobre a capacidade de dependência dos alcalóides, criar e promover regulamentos para o uso legítimo de alcalóides e dirigir pesquisas para o desenvolvimento de substâncias sem propriedades de dependência que os substituíssem (Schuster, 2006).

Mais tarde, com o reconhecimento do potencial para abuso e dependência dos barbitúricos, anfetaminas e benzodiazepinas, a missão do CPDD acabou por abranger não só analgésicos estupefacientes mas também estas classes de fármacos. Nos primeiros passos para encarar o problema do abuso foi investigado até que ponto se dissociavam os mecanismos que conferiam efeito terapêutico dos que mediavam os efeitos de dependência. A investigação foi bem sucedida para algumas classes de

medicamentos, levando à troca de barbitúricos por benzodiazepinas para a insónia e ansiedade, e o uso de loperamida em vez de codeína para tratamento da diarreia; no entanto, não se verificou nenhuma substituição para a terapêutica analgésica (Schuster, 2006).

Os ensaios em animais, a fim de avaliar o potencial para abuso, datam dos anos 30 do século passado, resultado do trabalho levado a cabo por Seevers e os seus colegas. Esta abordagem focava-se na apreciação da dependência física da morfina e barbitúricos (Balster & Bigelow, 2003). Em humanos, o primeiro avanço na matéria foi feito por um estudo em prisioneiros com dependência de opióides. Ao substituir os fármacos utilizados por novos opiáceos pretendia-se constatar se a troca prevenia o aparecimento dos sintomas de abstinência. Surgia assim o primeiro teste padronizado e amplamente utilizado para avaliação do potencial para abuso (Spillane, 2004).

Em 1970, foi decretada a *Controlled Substances Act* (CSA), uma lei americana concebida para aumentar a monitorização dos opióides, e outros fármacos, ao requerer registos destas substâncias às entidades envolvidas na produção, distribuição, prescrição e dispensa (Paice, 2007). A CSA organizou as substâncias sujeitas a controlo em diferentes tabelas (de I ao V) segundo a indicação clínica e o potencial para abuso (Spillane, 2004). A categorização dos fármacos teve impacto na prática médica, originando menos 50% das prescrições de anfetaminas, secobarbital e metaqualona, no primeiro ano (Davis & Johnson, 2008). O facto de estas substâncias estarem referenciadas torna possível a punição por posse ilegal, ou venda, e fomenta a criação de controlo apropriado para reduzir problemas relacionados com os fármacos, nomeadamente, estipulando quem poderá prescrever o medicamento, a frequência de visitas de acompanhamento do paciente, receituário diferenciado, e a monitorização do transporte e armazenamento (Dasgupta, Henningfield, Ertischek, & Schnoll, 2011).

Na tabela II enquadravam-se os fármacos aprovados para uso médico com maiores restrições ao uso, o que subentende o mais elevado potencial para abuso, criação de dependência e risco para saúde individual e pública. No extremo das substâncias controladas, inseria-se a tabela V, reservada para fármacos que se crê terem muito menor potencial para abuso, como a codeína em medicamentos antitússicos e antiepilépticos (Dasgupta et al., 2011).

Em 1970, a metanfetamina era categorizada na tabela III. No entanto, um líquido injectável que contivesse alguma quantidade de metanfetamina (saís ou isómeros) era inserido na tabela com potencial de risco superior, (tabela II). Esta classificação

diferencial mostra a compreensão da importância da via de administração na avaliação do potencial para abuso (Sapienza, 2006). Outros eventos ocorridos até ao ano de 2009 com relevância para este capítulo encontram-se na Tabela I.

Tabela I – Alguns eventos com relevância na história da terapêutica analgésica. Adaptado de Raffa, Pergolizzi, Muñiz, Taylor, & Pergolizzi (2012).

Ano	Acontecimento
1804	Alemanha – Morfina isolada do ópio
1827	Morfina comercialmente disponível (Merck)
1832	França – Isolamento da codeína
1857	Surge seringa com agulha hipodérmica
1890	Surge a primeira lei dos EUA para regular os narcóticos
1903	Reconhecimento da dependência por heroína enquanto crise de saúde pública
1914	Alemanha – Síntese de oximorfona
1916	Alemanha – Síntese de oxicodona
1939	Oxicodona disponível nos EUA
1959	Oximorfona disponível nos EUA
1964	Conceito da dependência por opióides introduzido pela OMS
1967	Aprovação de Talwin como terapêutica analgésica
1968	Primeiro relatório sobre a dependência provocada por Talwin
1970	<i>Controlled Substances Act</i>
1982	Reformulação de Talwin com naloxona, um agonista opióide
2000	Decretada a “ <i>Decade of Pain Control and Research</i> ” (2000-2010)
2004	Ação judicial conta a companhia Purdue Pharma acerca de OxyContin
2005	EUA - 64% dos produtos vendidos com oxicodona como único princípio activo são de libertação prolongada
2009	EUA - 54% dos produtos vendidos com oxicodona como único princípio activo são de libertação imediata

Nos últimos anos, o crescimento nas vendas e produção de analgésicos opióides tem sido substancial. Em 9 anos, de 1997 a 2006, o aumento na quantidade (gramas) de opióides prescritos foi de 130%. Houve um maior crescimento nos últimos 4 anos deste período sendo que nos Estados Unidos da América, este aumento nas prescrições coincidiu com o aumento nas vendas: crescimento de 1177% para a metadona, 732% para a oxicodona e 244% para a hidrocodona (Walwyn, Miotto, & Evans, 2010).

Em Abril de 2011, foi anunciado pela Casa Branca um plano para o combate da epidemia de abuso de fármacos sujeitos a receita médica, intitulado de *Prescription Drug Abuse Prevention Plan*. As quatro áreas chave selecionadas para o plano foram: educação, monitorização, dispensa adequada da medicação e regime jurídico (*National Drug Control Strategy*, 2014).

Em Julho de 2012, a FDA lançou uma nova *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) para os analgésicos opióides com LP e duração de acção longa, devido aos seus riscos inerentes. Este programa foca-se na educação dos profissionais de saúde e pacientes para o uso racional e seguro destes medicamentos, ficando os produtores com a responsabilidade de criar alguns programas educacionais (Andrew, Hakim, Radie, & Soscia, 2014; Stanos, Bruckenthal, & Barkin, 2012)

Em 2013, a FDA emitiu a versão preliminar da *Guidance for Industry Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling*, um documento emitido com o objectivo de definir o desenvolvimento, caracterização, estudos pré e pós-comercialização para padronizar a regulamentação das novas formulações anti-abuso (“FDA issues draft guidance”, 2013). Estas orientações definem que a informação laboratorial se deve basear na quantidade de substância passível de ser libertada da forma farmacêutica e quais as probabilidades da alteração do perfil de libertação do fármaco caso haja mau uso intencional ou inconsciente (Cone, Giordano, & Weingarten, 2013).

3. FÁRMACOS SUSCEPTÍVEIS DE ABUSO

Na interpretação do conceito de abuso podem ser considerados dois modelos: desvio e vitimização. O modelo do desvio de fármaco relaciona o abuso de fármacos com o uso ilícito e sem fins médicos; como tomar anfetaminas para se manter desperto ou para perder peso. Já o modelo de vitimização não define abuso como um comportamento desviante mas sim, como resultado natural de um uso extenso dos fármacos. Este modelo define abuso de forma mais generalizada; como exemplo, tem-se o uso ilícito recreativo, *overdose* e dependência; contando ainda os casos de suicídio por doses fatais (Spillane, 2004).

Os fármacos com maior potencial para abuso são aqueles que, pelas suas características e pelos efeitos positivos subjectivos provocados no utilizador, impelem ao consumo repetido (Raffa et al., 2012). Algumas classes de medicamentos como os opióides e as benzodiazepinas possuem características intrínsecas que potenciam a dependência física se tomados repetidamente. Isto é, uma vez descontinuados abruptamente exercem sobre o utilizador sintomas desagradáveis devido à habituação do organismo, mas, não implicam necessariamente a criação de um vício (Schneider, 1999).

Acerca da propensão para abuso de determinados fármacos, os dados pré-clínicos, ainda que de extrema importância, por si só mostram-se insuficientes para apoiar alguns juízos. Algumas circunstâncias requerem dados epidemiológicos sobre a condição humana, para (Balster & Bigelow, 2003):

- Confirmar suspeitas de menor potencial de abuso do que um produto farmacologicamente similar,
- Confirmar a hipótese de efeitos reduzidos na consequência de toma concomitante com álcool,
- Confirmar dados dúbios dos ensaios pré-clínicos,
- Quando dados pré-clínicos sugerem que existe maior potencial para abuso para aquele fármaco do que para o composto de referência, e/ou
- Quando a formulação farmacêutica do medicamento não pode ser adequadamente testada em animais.

Saber com precisão o potencial de abuso real de certo medicamento não é provável, sendo mais fácil averiguar o da substância activa; mesmo na presença de dados das

análises forenses, geralmente identificam-se as substâncias e metabolitos, não os produtos (Sapienza, 2006).

Há cerca de uma década, mais precisamente em 2003, aproximadamente 15 milhões de americanos, com idade superior a 12 anos, usaram psicofármacos e analgésicos para condições diferentes das diagnosticadas clinicamente. Regra geral, ao longo das últimas décadas o consumo destas classes de medicamentos tem sido crescente (Fig.1), mas os dados atribuem o maior número de óbitos por fármacos ao abuso ou mau uso dos analgésicos opióides (Fig. 2) (Compton e Volkow, 2006a).

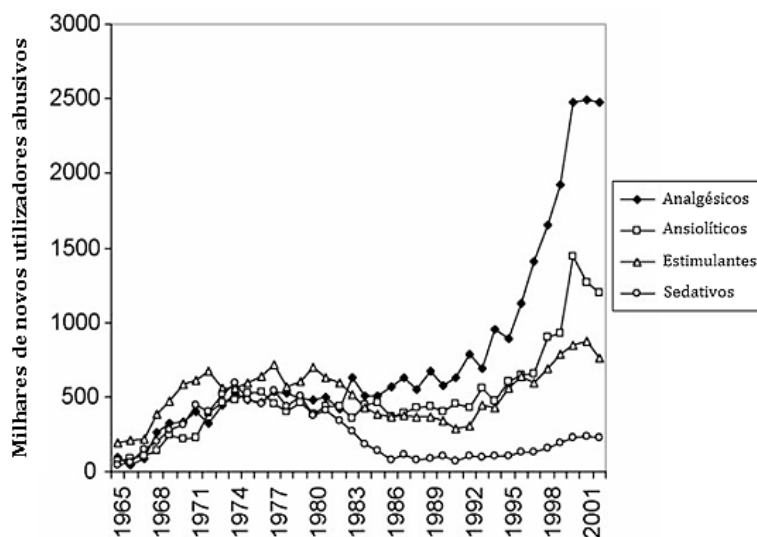


Figura 1 - Número anual de novos abusadores de medicamentos psicoativos nos EUA, de 1965 a 2002. Adaptado de Compton & Volkow (2006a).

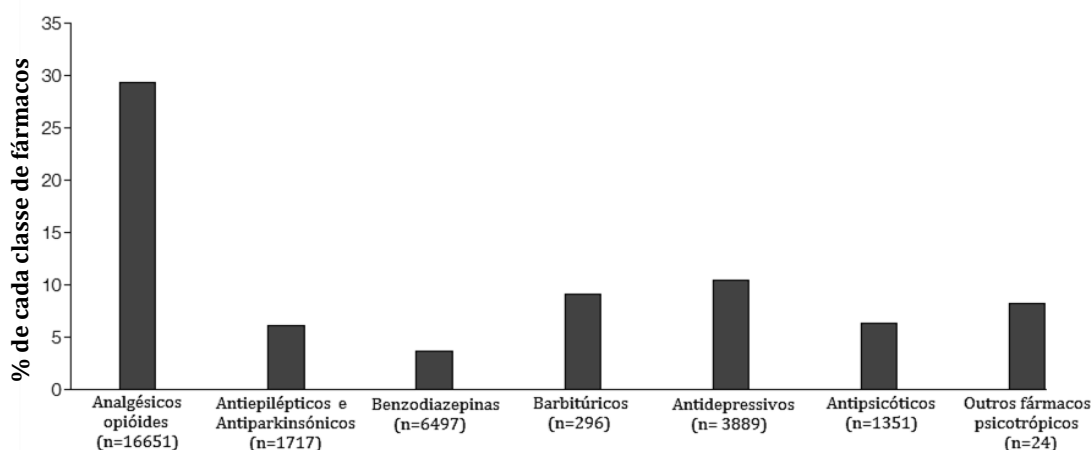


Figura 2 - Percentagem de mortes por *overdose* provocadas por uso de apenas uma classe de fármacos com ação no CNS. Adaptado de Jones, Mack, & Paulozzi (2013).

De acordo com o *World Drug Report*, a partir de 2009 e até à actualidade, mantém-se a tendência de crescimento do uso de opióides e cannábis reportada pela Fig.1. Já a utilização de opiáceos, cocaína e “estimulantes do tipo anfetaminas” (excluindo ecstasy) tem sido estável ao longo dos anos ou com tendência decrescente. Estima-se que, em 2012, entre 162 e 324 milhões de pessoas, correspondentes a 3,5 e 7,0 % da população mundial, entre os 15 e os 64 anos, terá consumido drogas ilícitas, das classes já indicadas, pelo menos uma vez (*World Drug Report*, 2014).

Os utilizadores recreativos de fármacos pretendem que se instale rapidamente um estado eufórico e, para isso, servem-se daquelas que são as vias mais comuns de administração de substâncias: ingestão, inalação/instilação nasal e a injeção. De acordo com a via de administração escolhida, assim adaptarão o produto para a administração através de métodos que reduzam o tamanho das suas partículas (Tabela II) (Hedaya & Aldeeb, 2014; Zamloot, Chao, Kang, Ross, & Fu, 2010). A administração nasal é a forma não invasiva mais eficaz e mais rápida para fazer chegar a substância ao cérebro, após penetrar a barreira hemato-encefálica (Zhang & Miller, 2005).

Tabela II - Vias de administração mais comuns para abuso e os métodos preferenciais de abuso ou adulteração das formas farmacêuticas. Adaptado de Collegium Pharmaceutical, (2011); Mastropietro & Omidian, (2014).

Via de administração	Método de abuso
Oral	Sobredosagem
	Mastigação, esmagamento, trituração
	Dissolução em solventes
Injectável	Esmagamento, trituração e dissolução
Inalação	Esmagamento, trituração e aquecimento

O comportamento farmacocinético e farmacodinâmico de um fármaco prediz sobre o potencial para abuso e deve ser caracterizado. Através da farmacocinética observa-se que dois factores determinantes para previsão de uso abusivo são o $T_{máx}$ e a duração de acção. Um rápido pico de concentração plasmática e duração de acção moderada a rápida estão associados com um maior potencial para abuso do que o dos fármacos que iniciam actividade fisiológica mais lentamente. Assim, o conhecimento das características farmacocinéticas de medicamentos em fase I e II dos ensaios clínicos torna-se útil para aferir a possibilidade de ser feito algum tipo de uso erróneo (Balster & Bigelow, 2003).

Se são identificados efeitos no SNC, então, podem ser antecipadas tentativas de manipulação da formulação para satisfazer os efeitos ambicionados pelo utilizador. Uma vez atingido o objectivo, a informação da adulteração do medicamento pode ser exposta via *internet* ou outros meios de comunicação, alcançando mais pessoas (Mansbach, Feltner, Gold, & Schnoll, 2003).

De salientar que a via de administração e a forma farmacêutica podem elas próprias proporcionar o comportamento abusivo pois influenciam a farmacocinética, facilitando o desvio do uso apropriado para o uso ilícito. De uma forma geral, também se consegue prever o risco de abuso quando um fármaco apresenta um perfil de efeitos similar a outro já conhecido. Se assim for, são considerados como farmacologicamente equivalentes e, portanto, com similar tendência para abuso (Balster & Bigelow, 2003).

Não descurando a gravidade do abuso de outras classes de medicamentos, o abuso de opióides é particularmente preocupante uma vez que as doses utilizadas para esse efeito induzem depressão respiratória e podem ser fatais (Compton & Volkow, 2006b). Inicialmente, no processo de utilização dos opióides, acreditava-se que a dependência era uma condição rara. Actualmente sabe-se que esta condição é bastante comum e intrínseca aos analgésicos estupefacientes, e cada novo utilizador deverá ser alertado para este facto (Ballantyne & LaForge, 2007).

Nos doentes que sofrem de dor crónica, a progressão do uso “esporádico” e médico, para o uso problemático, por dependência da substância, difere daquela experimentada por utilizadores abusivos. Por ser uma progressão mais subtil torna-se menos óbvio o abuso e mais difícil de o identificar (Ballantyne & LaForge, 2007).

Uma enorme consequência do uso de drogas de alto risco, principalmente entre utilizadores que injectam o composto, e que é deprecitada, é a ocorrência de *overdose* sem registo de fatalidade. Estudos apontam para que 30 a 83% dos utilizadores de opióides por via intravenosa sejam sobreviventes de um episódio supramencionado (*World Drug Report*, 2014). A maioria ocorre quando uma substância, como um opióide, é misturada com sedativos (álcool ou benzodiazepinas), ou após períodos de abstinência ou destoxificação (menor tolerância à substância e mau julgamento de dose). Estima-se que na Europa para cada óbito por *overdose* de drogas, existam 20 a 25 casos de *overdose* não fatal. Destes casos advém morbilidade, hipoxia cerebral, edema pulmonar, pneumonia e arritmia cardíaca, condições que contribuem para hospitalização prolongada com encargos, dano cerebral e outras enfermidades (*World Drug Report*, 2014). De assinalar que estratégias que visem diminuir o abuso por via parentérica

também diminuirão a transmissão de infecções entre os utilizadores dos injectáveis (Mendelson & Jones, 2003).

Os produtos susceptíveis de abuso variam, entre as subpopulações, conforme a familiaridade com a substância, a acessibilidade, o custo, a capacidade de adulterar o produto e a reputação do mesmo nessa população (Raffa et al., 2012).

Em suma, a análise do potencial para abuso de um composto é fundamentado pelo conjunto da informação química, farmacológica (ensaios pré-clínicos e clínicos, estudos em animais e humanos), perfil farmacocinético e farmacodinâmico e perfil de efeitos adversos (Mansbach et al., 2003; McColl & Sellers, 2006). Em saúde pública o desafio é balançar as duas necessidades: assegurar a disponibilidade destas substâncias controladas para utilização médica e, simultaneamente, prevenir o seu uso ilícito ou erróneo (*World Drug Report*, 2014).

3.1. Analgésicos estupefacientes

Os analgésicos estupefacientes são uma componente integral do regime terapêutico de muitos pacientes que sofrem de dor. Apesar da relutância na prescrição desta classe de medicamentos, fomentada pela apertada regulamentação e controlo, pelo desenvolvimento de tolerância e pelo potencial para abuso, esta é uma prática cada vez mais comum (Khan & Gharibo, 2010).

No que diz respeito à farmacodinâmica, os opióides ligam-se a um ou mais receptores opiáceos (μ , δ , κ , σ e ϵ), mas preferencialmente ao μ , no SNC e nos nervos periféricos. Estes receptores têm proteínas-G acopladas e, uma vez estabelecida a ligação do agonista, há inibição da adenilciclase (AC), com consequente redução da adenosina monofosfato cíclica (cAMP), inibição do influxo de Ca^{2+} pelos canais de cálcio e aumento do efluxo de K^+ nos canais iónicos. Dá-se a hiperpolarização da célula com inibição da libertação dos mediadores químicos envolvidos na nocicepção (como a substância P). Indirectamente, ainda é activada a fosfolipase C (PLC) e uma cascata de sinais, MAP Quinase (MAPK) que regula algumas actividades celulares. O tipo de ligação com estes receptores vai ditar a denominação dos opióides em agonistas puros (ou totais), agonistas parciais, agonistas-antagonistas mistos, e antagonistas (Kapitzke, Vetter, & Cabot, 2005; Paice, 2007). A potência analgésica e o potencial para abuso

dependem ambos do grau de ligação do fármaco ao receptor μ (Fig. 3) (Compton e Volkow, 2006b).

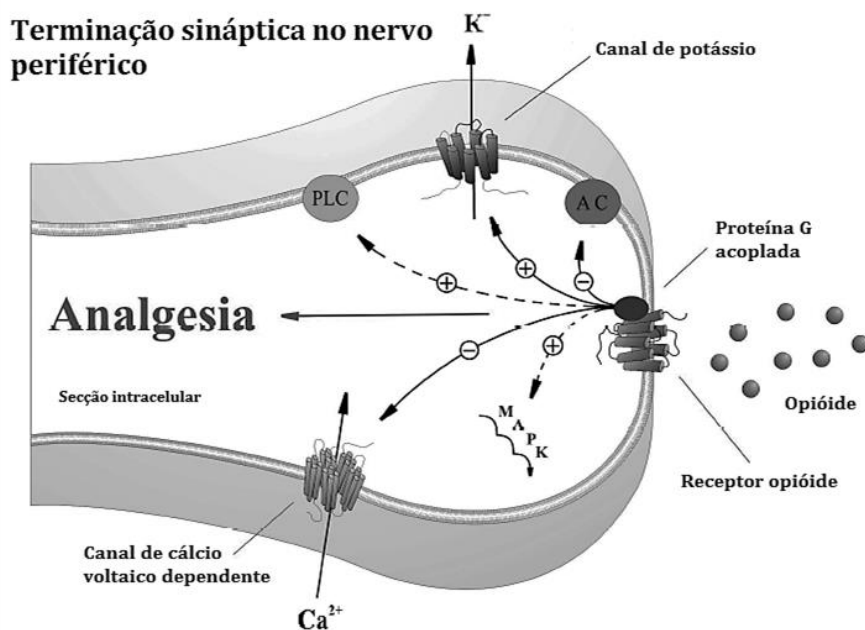


Figura 3 - Modelo proposto para o mecanismo de acção de um agonista, endógeno ou exógeno, dos receptores opióides com inibição (-) ou activação (+) de processos que levam ao efeito analgésico. Adaptado de Kapitzke et al. (2005).

Em Portugal, os analgésicos estupefacientes são substâncias controladas sujeitas a regime jurídico constante do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, e suas posteriores alterações. A classificação dos fármacos opióides está esquematizada na Fig. 4.



Figura 4 - Esquema para classificação dos opióides de acordo com a sua potência analgésica e com a sua actividade intrínseca nos receptores. Adaptado de www.change-pain.com.pt. Acedido a 22/08/2014.

3.1.1. Importância e vantagens da terapêutica analgésica com opióides

Para certos tipos de condições dolorosas, a terapêutica com opióides é a mais eficaz para conferir analgesia ao paciente e com baixa toxicidade nos órgãos. Existem inúmeras consequências do subtratamento da dor (Tabela III) e, sempre que possível, estas deverão ser evitadas (Walwyn et al., 2010).

Tabela III - Consequências relevantes do subtratamento da dor. Adaptado de Walwyn et al., (2010).

Consequências do subtratamento da dor
Imunosupressão pode ser induzida no pré e pós-operatório
Exacerbação de condições clínicas subjacentes
Diminuição da actividade e produtividade
Atraso na reabilitação
Favorecimento de instabilidade emocional
Supressão do sono
Incapacidade de levar a cabo actividades diárias

Para além da função de alívio da dor física, os analgésicos estupefacientes apresentam a vantagem de atenuar também o *stress*, estados emocionais negativos, insónia e de conduzirem a um estado global de bem-estar (Walwyn et al., 2010). São conhecidas aplicações destes fármacos em várias condições clínicas, na dor somática, visceral e neuropática. Alguns exemplos são: lombalgias, osteoartrite, artrite reumatóide, osteomielite, dor pélvica e na dor oncológica (Kraychete & Sakata, 2012; Schneider, 1999).

Ao contrário dos analgésicos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), não são gastro-tóxicos e, por comparação, é mais seguro aumentar a dose de um opióide do que a de um AINE, devido ao seu perfil de segurança e ao facto de não terem um limite superior fixo na margem terapêutica (excepto para a codeína, meperidina, tramadol e tapentadol) graças ao efeito de tolerância; isto é, aumenta-se a dose até ao controlo da dor com o mínimo dos efeitos adversos, considerando a relação risco-benefício (Stanos et al., 2012; Weinstein, 2009; Wright, Kramer, Zalman, Smith, & Haddox, 2006).

De entre os efeitos adversos possíveis, a obstipação, um dos mais comuns e que não sofre minimização mesmo com o desenvolvimento de tolerância, poderá ser combatida por antagonistas periféricos dos receptores opióides (Walwyn et al., 2010).

A terapêutica com analgésicos estupefacientes é versátil uma vez que intervém de forma eficaz em 2 situações clínicas distintas: dor aguda e dor crónica. O tratamento pode ser ajustado ao doente pois esta classe de fármacos oferece inúmeras opções de compostos: compostos naturais (alcalóides), semi-sintéticos e sintéticos (Tabela IV).

Tabela IV - Classificação dos opióides de acordo com a origem. Adaptado de Pathan & Williams (2012).

Origem natural (alcalóide)	Compostos semi-sintéticos	Compostos sintéticos	
Morfina Codeína Tebaína Papaverina	Diamorfina (heroína) Dihidromorfona (hidromorfona) Buprenorfina Oxicodona Oximorfona	Petidina (meperidina) Fentanil Sufentanil Alfentanil	Metadona Ramifentanil Pentazocina Tapentadol Levorfanol

Tratar a dor é fundamental para proporcionar uma boa qualidade de vida e melhorar o resultado clínico. Se houver monitorização da utilização na dor aguda, a probabilidade de desenvolvimento de habituação e dependência é mínima (Walwyn et al., 2010).

3.1.2. Desvantagens e potencial para abuso ou uso ilícito

Do ponto de vista farmacológico, os analgésicos opióides, como a hidromorfona e a oxicodona, enquadram-se na mesma categoria que a droga de abuso heroína. O facto destas substâncias aparecerem em medicamentos e serem prescritos pelos médicos poderá transmitir uma falsa sensação de segurança junto da população jovem que se serve deles para abuso (Compton & Volkow, 2006a; *Prescription Drug Abuse*, 2011).

O receptor μ é o alvo preferencial da morfina uma vez que medeia os melhores resultados clínicos do fármaco, nomeadamente a analgesia. No entanto, também é responsável pelo desenvolvimento de tolerância (necessidade de aumentar a dose para alcançar o mesmo efeito) e dependência (Tremblay & Hamet, 2010).

Os opióides induzem, indirectamente, a libertação de dopamina, ao diminuírem a inibição do GABA pela acção nos receptores μ na área tegmentar ventral (sistema límbico) (Ballantyne & LaForge, 2007). Como são administrados numa rotina diária e de forma crónica, estes fármacos ficam associados a um contexto de actividades diárias

e uma vez que aumentam os níveis deste neurotransmissor, levam a respostas condicionadas. Assim, os estímulos ambientais poderão também despertar a necessidade de consumo do fármaco e traduzir-se, em última instância, em uso problemático e abusivo (Ballantyne & LaForge, 2007; Compton & Volkow, 2006b).

Inúmeram-se outras desvantagens: os efeitos terapêuticos provenientes da actuação nos receptores μ não são eficazes para todos os tipos de dor, nomeadamente a dor inflamatória. Os efeitos adversos associados podem ser complexos: sintomas de abstinência, hiperalgia, disforia, náuseas, vômitos, obstipação, retenção urinária, alterações hormonais e disfunção sexual (Walwyn et al., 2010). Ainda como efeitos adversos, os opióides provocam redução do nível de consciência e euforia. Estas duas condições tornam o fármaco mais apelativo para uso inapropriado e recreativo, sem excluir que a forte propensão dos opióides para o uso abusivo está directamente relacionada com a potente capacidade analgésica (Ballantyne & LaForge, 2007).

O tratamento com analgésicos opióides aplica-se a duas situações clínicas distintas: dor aguda com utilização de opióides por um período curto e dor crónica com exposição de longo prazo. A primeira condição raramente está associada ao abuso ou dependência. No entanto, medicação remanescente do tratamento representa uma fonte potencial para abuso por outros indivíduos da habitação (Compton & Volkow, 2006b). As fontes de acesso a estes fármacos são geralmente a família e amigos/conhecidos. Na realidade, a partilha de medicação e o uso não terapêutico de medicamentos é uma prática que começa entre os membros da família, amigos e outras redes sociais próximas (Walwyn et al., 2010).

Cerca de 40% dos pacientes que sofrem de dor crónica apresentam comorbilidades psiquiátricas como depressão, ansiedade e desordens emotivas/afectivas e de personalidade. Estas comorbilidades, por sua vez, tornam o indivíduo mais susceptível e vulnerável à prática de automedicação inapropriada e à criação de dependência (Ballantyne & LaForge, 2007; Jamison et al., 2010; Morasco et al., 2013). De facto, existem factores de risco humanos para o desenvolvimento de dependência e que devem ser tidos em conta de antemão: factores genéticos (historial familiar de alcoolismo ou consumo de drogas) e características individuais e pessoais, nomeadamente, historial de dependência e de desordens psiquiátricas (Fig. 5).



Figura 5 - Representação dos três domínios que contribuem para o desenvolvimento de dependência. Adaptado de Ballantyne & LaForge (2007).

Noutras condições clínicas, há distinção clara entre as doses utilizadas para fins terapêuticos e as doses utilizadas para abuso, como por exemplo, a dosagem de metilfenidato para o défice de atenção não chega para produzir reforço positivo. Contudo, no caso dos opióides a situação é mais dúbia e menos linear (Compton & Volkow, 2006b). Existe o risco de *overdose* fatal por opióides que, tomados sozinhos ou concomitantemente com álcool, provocam depressão respiratória. O número de óbitos por este motivo já superou os casos de *overdose* fatal por heroína e cocaína juntos (*Prescription Drug Abuse*, 2011).

Uma vez que são comercializados sistemas de libertação controlada de opióides e que a manipulação física dos medicamentos para abuso ocorre preferencialmente com as formulações deste tipo, torna-se uma classe mais propícia a abuso. Conforme referido anteriormente, por fraude destes sistemas tem-se acesso imediato a uma dose elevada de fármaco e possibilidade de administração por vias alternativas (Comer et al., 2008).

A exposição accidental de indivíduos não medicados também deve ser considerada: sabe-se que crianças dos 1 aos 2,5 anos representam a maioria deste tipo de exposição por **OxyContin** (oxicodona de LP) e que poderão mastigar os comprimidos antes de os deglutirem, o que agrava o risco de efeito adverso. (Alexander et al., 2014).

Em suma, no cerne da dependência por opióides está o forte efeito de recompensa que ocorre quando o princípio activo se liga ao receptor e despoleta uma cascata de respostas aprazíveis graças à libertação de dopamina. O efeito de recompensa é modelado progressivamente pela tolerância criada, a nível cerebral por expressão de genes, até que os utilizadores deixam de obter os mesmos efeitos com igual dose (*World Drug Report*, 2014).

Assim, o conhecimento acerca dos neurotransmissores e alvos dos opióides, pode ser utilizado para prever a propensão para abuso e assim desenvolver analgésicos com menor potencial para sofrer adulteração. Um vez conhecido o subtipo de receptor implicado na ligação do composto opióide e a sua actividade intrínseca nos receptores μ , mais seguramente se fazem previsões acerca da probabilidade para abuso (Tabela V) (Balster & Bigelow, 2003).

Tabela V - Principais receptores opióides e os seus efeitos fisiológicos principais provocados pela ligação de agonistas endógenos ou exógenos. Adaptado de Barber (1997).

Receptor	Principal efeito fisiológico
μ	Analgesia e euforia
κ	Menor analgesia, disforia, sedação
δ	Menor analgesia

3.1.3. Epidemiologia de abuso e dependência

Apesar do abuso e dependência de analgésicos opióides não serem fenómenos novos, a sua escala, alcance e expansão são problemas recentes. Dados epidemiológicos de 2003, da população jovem dos EUA, indicaram que esta classe de medicamentos estava entre as drogas ilícitas mais sujeitas a abuso entre alunos do ensino secundário (Compton & Volkow, 2006b). Em 2010, o número de utilizadores de psicofármacos era de aproximadamente 7 milhões de americanos (2,7% da população dos Estados Unidos da América), sendo que a classe com maior prevalência de consumo era a dos

analgésicos estupefacientes com 5,1 milhões de utilizadores (*Prescription Drug Abuse*, 2011).

Segundo a *Drug Abuse Warning Network*, em 2005, do total de consultas de emergência do ambulatório associadas com o abuso ou mau uso de drogas nos EUA, 11% foram devidas a heroína e 33% referiam-se a casos de uso não médico de opióides de prescrição. Em 91% das áreas geográficas estudadas, as mortes relacionadas com o uso de drogas estavam mais envolvidas com opióides do que com quaisquer outros compostos (Comer et al., 2008). Nesse ano cerca de 16 milhões de pessoas abusara de analgésicos opióides, mais do que os consumidores de cocaína (14 milhões). Também de 2005 são os dados da *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* que avaliam que 73,8% dos novos utilizadores de analgésicos estupefacientes tenham previamente usado drogas ilícitas (Comer et al., 2008; Davis & Johnson, 2008).

Dados epidemiológicos de 2006 indicam que os analgésicos opióides de prescrição ultrapassaram já a marijuana enquanto droga de iniciação mais comum (Comer et al., 2008; Walsh, Nuzzo, Lofwall, & Holtman, 2008; Khan & Gharibo, 2010).

Em comparação com outras drogas originárias de plantas, o mercado ilícito de opiáceos é o mais complexo. O cultivo e produção estão confinados a certas regiões, implicando que o tráfico seja feito através de múltiplos países e longas distâncias. Ainda assim, a maior incidência de uso é na América do Norte, em que 4,3% da população total é consumidora. Na Europa os valores mais altos ocorrem na zona leste com prevalência de 0,8% a 1,2%. Na Federação Russa, uma menor disponibilidade de heroína provocou a sua substituição parcial por preparações caseiras de ópio acetilado e desomorfina (di-hidrodesoximorfina) feitas a partir de medicamentos de venda livre com codeína (*World Drug Report*, 2014).

Princípios económicos também podem ser aplicados no estudo da motivação e procura do fármaco (McColl & Sellers, 2006). Apesar de um estudo por Cicero et al., (2007), mostrar que a utilização dos medicamentos opióides é insensível às alterações de preços e que estas não surtem efeitos no uso terapêutico, há carência de pesquisas para descartar definitivamente a hipótese de que a farmacoeconomia não influencia o potencial para abuso. Isto é, quando os custos diminuem, a procura e o uso abusivo aumenta. Esta teoria foi comprovada para a utilização do tabaco e álcool e para 15 classes de medicamentos não opióides. Ainda assim, indirectamente, estes dados mostram que mesmo a preços elevados os analgésicos opióides mantêm taxas de abuso elevadas (Cicero, Inciardi, & Surratt, 2007).

As duas formas básicas de obtenção destes medicamentos para abuso (através de prescrição médica ou fontes ilícitas) podem estar inter-relacionadas, na medida em que o aumento das prescrições leva também ao aumento da oportunidade de desvio dos fármacos (Fig. 6). De facto, existe uma relação directa entre a quantidade de prescrições médicas de analgésicos estupefacientes numa determinada zona geográfica e a extensão de abuso nessa mesma zona (Budman, Serrano, & Butler, 2009).

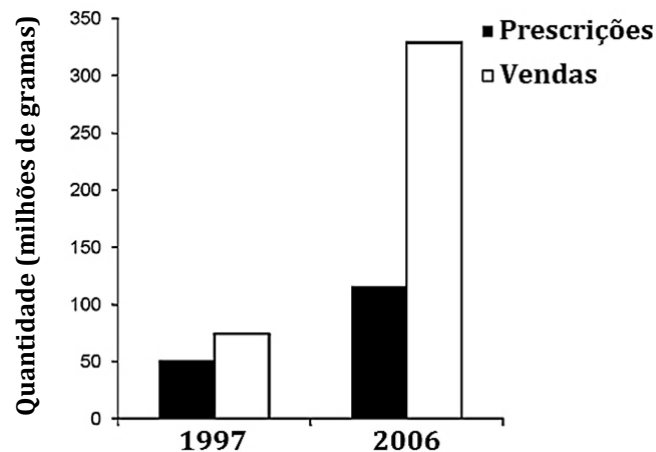


Figura 6 - Volume de prescrições médicas e vendas de analgésicos opióides no período de 1997 a 2006. Indicador do aumento da utilização destes fármacos ao longo do tempo mas também da relação entre os fármacos prescritos e os disponibilizados na comunidade. Adaptado de Walwyn et al., (2010).

De entre as fontes ilícitas de opióides consideram-se: a prescrição forjada, roubo, compras *online* e perdas durante o transporte (Compton & Volkow, 2006b; Sapienza, 2006).

A dispersão populacional do uso não médico de opióides de prescrição (por ex.: estudantes do ensino secundário, estudantes universitários, idosos e mulheres, que obtêm os medicamentos através de práticas legítimas), torna a análise da problemática menos exequível num só estudo (Davis & Johnson, 2008). Nos adolescentes, devido ao desenvolvimento rápido do SNC, a exposição aos opióides pode originar alterações neurobiológicas com consequências comportamentais. Para além desta população, o abuso ou mau uso desta classe também é especialmente preocupante nos idosos, devido à maior sensibilidade aos efeitos tóxicos (Compton & Volkow, 2006b).

Raffa et al, (2012) identificam diferentes tipos de utilizadores que abusam de opióides: utilizador recreacional ou oportunista, doentes crónicos, utilizador persistente ou habitual (cujo abuso destes fármacos faz parte do estilo de vida), utilizador de

opiáceos, poli-consumidor, entre outros. Cada subpopulação tem as suas motivações, a sua preferência de substância e de via de administração, e os seus comportamentos específicos, o que torna incompleto e complexo o conhecimento do potencial real para abuso. (Raffa et al., 2012) Crê-se que na subpopulação de doentes crónicos com terapêutica analgésica estupefaciente, a prevalência de abuso esteja entre os 18% e 41% (Davis & Johnson, 2008; Kraychete & Sakata, 2012).

Em alguns países da Europa, Ásia e EUA verifica-se a prática de alternar o consumo de heroína com opióides farmacêuticos (em cima, referido como utilizador de opiáceos); uma tendência crescente entre os indivíduos com dependência, justificada pela baixa de preços generalizada e a acessibilidade (“Prevalência do uso”, 2014). Esta prática aumenta o risco de graves consequências para a saúde (*World Drug Report*, 2014).

A dependência de uma substância é uma desordem neurobiológica crónica, provocada pela exposição repetida a um fármaco com potencial para vício e é caracterizada pelo descontrolo no uso do composto. Os efeitos físicos desta desordem manifestam-se pelos sintomas da abstinência: sonolência, irritabilidade, agitação psicomotora, diarreia, e rinorreia. O período exacto de desenvolvimento de dependência não é conhecido, mas pensa-se que, de forma relativa, fique estabelecida ao fim de 3 dias consecutivos de consumo de opióides (Ballantyne & LaForge, 2007).

A informação recolhida de estudos epidemiológicos permite que a indústria farmacêutica se foque nos fármacos de abuso que representam maior risco para a saúde pública, e que se identifiquem as vias de administração e outros dados para que a criação de novas formulações seja delineada especificamente para o combate do abuso. Um exemplo citado por Moorman-Li et al. (2012) da importância da revisão de bases de dados antes do desenvolvimento de uma formulação, é o de se formular hidrocodona para impedir o abuso por via IV, afinal concluindo que apenas 1% dos utilizadores de hidrocodona a injectam e que os recursos empregues não trazem benefícios relevantes (Moorman-Li et al., 2012).

3.1.4. Medidas de gestão do risco de abuso de opióides

Ao compreender a natureza multidimensional da dependência pelo composto, preconiza-se que a melhor forma de prevenção do uso abusivo seja por uma abordagem terapêutica selectiva e que forneça apoio ao paciente (Ballantyne & LaForge, 2007).

Jamison et al. (2010), levou a cabo um estudo, com duração de 6 meses, em pacientes com lombalgia e com potencial acrescido para má utilização de opióides. Esta equipa observou, ainda que com algumas limitações, que a monitorização apertada dos pacientes acrescida de aconselhamento sobre a terapêutica aumenta a adesão e reduz a taxa de abuso entre os pacientes com maior propensão para tal. A maioria dos participantes no estudo, 76,5%, confessou que os pacientes com dor, medicados com opióides, deveriam ser monitorizados com análises à urina, *checklists* e preenchimento de diários (Jamison et al., 2010). Idealmente, e de acordo com as estratégias para controlo de fármacos lançadas pelos EUA em 2014, estes métodos devem ser incorporados num programa de tratamento multidisciplinar da dor, onde também haja educação dos profissionais de saúde, e público em geral, sobre a problemática, sistemas de monitorização de prescrições para práticas médicas seguras, programas de recolha de medicação, em associação com um regime jurídico eficaz (*National Drug Control Strategy*, 2014).

Enquanto a incorporação destas estratégias não for global, é necessário que a classe médica atente na prescrição de fármacos susceptíveis de abuso a doentes que *a priori* se conhece terem historial de vício e de abuso de substâncias ilícitas, ou que já exibem sinais de dependência (Compton & Volkow, 2006a; Passik, 2014). Se não for o caso, devem ser considerados os factores que tornam possível a previsão da vulnerabilidade para desenvolvimento de dependência (sociais, genéticos, comportamentais e comobilidades), abordados anteriormente (Ballantyne & LaForge, 2007; Compton & Volkow, 2006a; Mansbach et al., 2003).

Em situações de dependência de opióides, estão disponíveis no mercado global três substâncias: naltrexona e metadona, introduzidas há 4 décadas, e buprenorfina, inicialmente aprovada em 1996 em França. A naltrexona é um antagonista competitivo dos receptores μ opiáceos e portanto bloqueia os efeitos provocados pelos agonistas. Não produz efeitos farmacológicos nocivos e é bastante eficaz, no entanto, a adesão à terapêutica é baixa com uma taxa de abandono elevada. Já a metadona e a buprenorfina são agonistas dos receptores μ com eficácia demonstrada na redução do potencial para uso ilícito dos opióides através de evidência em estudos com humanos. Entre algumas vantagens terapêuticas perante os outros opióides, cita-se o baixo risco para depressão respiratória, duração de acção longa (menos administrações) e sintomas de abstinência menos acentuados (Comer et al., 2008).

Recentemente, a FDA solicitou que os medicamentos opióides de libertação prolongada e com duração de acção longa dispusessem da seguinte informação: “indicado para a manutenção da dor severa que requeira uma posologia diária, com horário estipulado e de duração longa, e para a qual são inadequados outros tratamentos alternativos” com o acréscimo de “devido ao risco de abuso e dependência, mesmo nas doses recomendadas, e devido ao maior risco de *overdose* e morte com formulações de libertação prolongada, reserva-se o uso deste medicamento para pacientes para os quais não haja tratamento alternativo (por ser ineficaz ou não tolerado)”. Este aviso pretende elucidar o médico na sua decisão para que esta seja baseada nas necessidades individuais de cada paciente (FDA Consumer Health Information, 2013).

Outra área de intervenção na prevenção de risco de abuso destes compostos passa pela produção de medicamentos com formulações químicas e físicas que consigam deter, por si só, as tentativas de abuso. Estas, denominadas formulações anti-abuso, são o objecto principal deste trabalho e serão abordadas no capítulo 5.

Para gerir o abuso de opióides, ainda existe a possibilidade de restringir o uso de alguns medicamentos a um ambiente supervisionado (ex: hospital) ou a utilização da tecnologia RFID (identificação por radiofrequência) para monitorizar o percurso dos fármacos pelo circuito do medicamento (Fudala & Johnson, 2006). Acredita-se que o desvio de medicamentos a partir de fontes legítimas, como as farmácias, seja de 6,8 milhões de unidades por ano. A tecnologia RFID actua como suporte à investigação nas fontes de stock, à recuperação de carregamentos desviados ou furtados e à identificação de áreas vulneráveis e problemáticas do circuito (“Tomorrow’s Vision of Pain Management” 2007).

Futuramente, o conhecimento do perfil genético dos pacientes poderá ajudar a descortinar o risco relativo, enquanto que os avanços na farmacogenética poderão deslindar mecanismos que expliquem a diferença inter-individual na resposta aos opióides e, possivelmente, permitir que o tratamento seja específico para cada indivíduo, com minimização dos riscos de abuso (Ballantyne & LaForge, 2007).

3.2. Estimulantes do Sistema Nervoso Central

Tal como para outras drogas de abuso, foi nos anos 1960s que o crescente consumo ilícito levou à expansão da avaliação do potencial para abuso da classe dos estimulantes do SNC (Balster & Bigelow, 2003).

Segundo a *World Drug Report*, (2014), entre 2010 e 2012 as apreensões de metanfetamina duplicaram globalmente, sendo que 80% (114 toneladas) da procura de compostos desta classe se referiam à metanfetamina. A má utilização de estimulantes de prescrição médica destinados à perturbação da hiperactividade e défice de atenção não é incomum, contudo escasseiam dados epidemiológicos globais. Oscilando com as diferentes regiões, tem-se verificado um decréscimo no uso de estimulantes na Europa central e ocidental (*World Drug Report*, 2014).

Este é um grupo com menor extensão de padrão de abuso nos últimos anos, comparativamente com o que sucede com os analgésicos estupefacientes, tal como verificado na Fig. 1. No entanto, a sua inclusão neste trabalho, ainda que fugaz, é relevante pois do ponto de vista farmacológico, os medicamentos de prescrição médica como o metilfenidato e as anfetaminas classificam-se no mesmo grupo terapêutico que a droga ilícita cocaína e metanfetamina, o que aumenta inevitavelmente o seu potencial de abuso (Compton & Volkow, 2006a), e tornando-os candidatos à formulação com vista ao impedimento do abuso, após o encaminhamento prioritário da problemática dos opióides.

4. IMPACTO E ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO DE FÁRMACOS

O objectivo da formulação e veiculação de fármacos é o de administrar a substância em concentração terapêutica num local de acção específico e durante certo período de tempo (Barich, Munson, & Zell, 2005). As tecnologias farmacêuticas modernas oferecem várias hipóteses de formulação, servindo-se das diferentes vias de administração, de forma a que o transporte e entrega dos fármacos nas membranas biológicas seja feito com sucesso (Mansbach & Moore, 2006).

A formulação final de um fármaco não possibilita meramente a veiculação de doses precisas ao organismo mas, também, reduz ou elimina as limitações naturais do composto, como seja a absorção incompleta no tracto gastrointestinal, a fraca solubilidade nos fluidos fisiológicos e a metabolização rápida. Há, assim, a possibilidade de alterar a *performance* farmacológica de compostos com propriedades físicoquímicas intrínsecas indesejadas, de forma a haver maior relação benefício/risco. No caso de fármacos que actuam no SNC, o risco é o potencial para abuso e uso ilícito (Mansbach & Moore, 2006). A formulação final do produto depende de vários factores, que são tidos em conta aquando do desenvolvimento de um novo protótipo (Barich et al., 2005):

- Local de acção;
- Via de administração (oral, parentérica ou transdérmica);
- A $C_{\text{máx}}$ e o $T_{\text{máx}}$;
- Duração da acção;
- Velocidade de libertação imediata *versus* libertação modificada;
- Estabilidade física e química da formulação, pelo menos durante 2 anos.

Alterações ao nível da formulação do fármaco, influenciam a actividade farmacológica do produto mas também, de modo geral, predizem o maior ou menor potencial para abuso (Mansbach & Moore, 2006). É importante e necessário perceber como, por quem, por que via de administração e em que condições é feito o abuso dos produtos contendo substâncias controladas (Sapienza, 2006).

4.1. Propriedades do princípio activo

Na estimativa do impacto da formulação no potencial para abuso é imprescindível considerar as propriedades físicas inerentes ao princípio activo. A solubilidade e permeabilidade nos diferentes órgãos traduzem-se na biodisponibilidade e *performance* farmacocinética que, por sua vez, ditarão a escolha da formulação apropriada (Mansbach & Moore, 2006). A solubilidade é afectada pelo pH, temperatura, hidrofobicidade, forma farmacêutica e presença de agentes de complexação em solução.

Utilizar o fármaco na sua forma de sal é uma abordagem que permite aumentar a sua solubilidade. Contudo, por vezes, a forma de sal aumenta a hidrofobicidade e poderá diminuir a estabilidade química. Para melhorar a solubilidade, outra hipótese é usar compostos de inclusão como ciclodextrinas ou desenvolver pró-fármacos com essa finalidade (Barich et al., 2005).

A granulometria do princípio activo é uma variável importante. O controlo do tamanho das partículas de fármaco nas formulações de libertação imediata contorna os problemas de fraca dissolução e má absorção. Quando a solubilidade limita a dissolução no tracto gastrointestinal, diminuindo o tamanho das partículas do princípio activo aumenta-se a área de superfície e maximiza-se a absorção. O impacto da micronização dos pós é notória: por exemplo, 100 mg de fenofibrato não micronizado equivale a 67 mg de fenofibrato sujeito a esse processo (Mansbach & Moore, 2006). Em jeito de exemplo, no caso de uso indevido por outras vias de administração, esta diferença de dosagem que advém dos processos de formulação torna-se relevante e comprometedora.

Para comprimidos e cápsulas, a relação princípio activo:excipiente variará conforme a potência do fármaco. Para fármacos muito potentes, o rácio entre massa de excipientes e massa do princípio activo poderá ser elevado. Esta relação poderá afectar a eficácia da extracção ou da extensão de absorção em administrações intranasais, por exemplo. Por outro lado, no caso de fármacos pouco potentes, a administração por vias alternativas teria de ser feita em grandes quantidades o que poderia saturar a sua solubilidade nos fluidos orgânicos (Mansbach & Moore, 2006).

A biodisponibilidade do fármaco é um parâmetro que influencia o risco: veja-se, uma biodisponibilidade oral de 10% requer que a forma farmacêutica tenha uma dosagem maior do que a de um composto com biodisponibilidade oral de 90%. Assim, a administração, por outras vias alternativas, de um produto que tenha fraca biodisponibilidade oral resulta em elevada exposição sérica.

Outros factores que podem ser ajustados são a dosagem e a velocidade de absorção do fármaco, primeira etapa do modelo ADME, e que influenciam os parâmetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$ e AUC, concentração sérica máxima e exposição total ao longo do tempo (Mansbach & Moore, 2006).

Os ensaios de dissolução do medicamento em vários meios, para simular os fluidos gástrico e intestinal, tornam-se críticos para avaliar as novas formulações. Uma rápida concentração terapêutica no organismo, isto é, tornar-se biodisponível num curto período de tempo desde a sua administração e uma duração de acção breve são factores que tornam mais viável a tendência para abuso (Grudzinskas et al., 2006).

A lipofilia é outro parâmetro que pode ser controlado e que influencia fortemente a absorção do composto, sendo a lipossolubilidade uma propriedade mensurável pelo coeficiente de partilha. Estima-se que a distribuição do fármaco no organismo seja afectada pelas características fisiológicas do doente, nomeadamente a gordura corporal e a retenção de líquidos, bem como a afinidade do fármaco para as proteínas plasmáticas. O envelhecimento causa modificações na relação músculo-gordura, o que alterará a distribuição de um opióide administrado num paciente idoso. De notar que em condições como a caquexia e atrofia muscular a problemática mantém-se (Paice, 2007).

4.2. Farmacocinética e farmacodinâmica

Os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos permitem compreender a interação da molécula de fármaco com os sistemas biológicos, ajudar a prever a sua concentração na circulação sistémica e, consequentemente, a resposta farmacológica (Han & Wang, 2005). Estes parâmetros têm implicações directas no comportamento e duração dos efeitos provocados pelas moléculas opióides. Para se atingirem concentrações plasmáticas altas e imediatas administra-se um bólus e, quanto mais rapidamente houver eliminação do fármaco da circulação, mais rápido cessam os efeitos terapêuticos para, no caso de dependência, se instalarem os sintomas de abstinência (Lötsch, 2005). Por isso, afirma-se que o potencial para abuso de um fármaco é parcialmente dependente do seu perfil farmacocinético, incluindo a via de administração escolhida, a quantidade administrada e a rapidez com que se instalam os efeitos (Budman et al., 2009).

A exposição do fármaco no organismo está relacionada com os efeitos terapêuticos desejados (ou indesejáveis), como também estará com o potencial para abuso ou dependência, e é aumentada nos pacientes com insuficiência renal ou hepática e nos doentes idosos (Mansbach et al., 2003). Isto porque, a $C_{\text{máx}}$, a duração da concentração acima de determinado valor e a exposição total determinam a eficácia mas também os efeitos adversos da substância e os seus valores dependem da capacidade de eliminação do fármaco como xenobiótico e da via de administração utilizada. De notar que o $t_{1/2}$ (e portanto a diminuição da concentração plasmática da substância, que dita a exposição), deriva da *clearance* (depuração do fármaco) e do volume de distribuição, que é a medida da extensão da distribuição do fármaco nos tecidos (Han & Wang, 2005).

Compostos que sejam metabolizados por enzimas como a CYP2D6 podem apresentar concentrações plasmáticas e/ou exposição total diferentes, com base nas diferenças inter-individuais (de até 10 vezes) entre metabolizadores rápidos e lentos. De notar que, estas alterações na biotransformação e eliminação do fármaco têm repercussão na extensão e intensidade dos sintomas de abstinência provocados pelo fármaco (Mansbach et al., 2003).

O tempo necessário ($T_{\text{máx}}$) para que um fármaco numa dada dose e via de administração atinja as concentrações máximas também está directamente relacionado com a necessidade de reforço e o sistema de recompensa (Budman et al., 2009).

A expressão génica tem um papel activo no comportamento dos fármacos no organismo. São considerados “genes farmacocinéticos” os genes com relevância para os processos de ADME. Um gene farmacocinético com destaque para a terapêutica com opióides é o codificante do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). A enzima CYP2D6 catalisa, por exemplo, a biotransformação da codeína em morfina, que é 10 vezes mais potente. Sabe-se existirem variações inter-individuais deste citocromo, sendo que 10% de europeus caucasianos fazem metabolização lenta (Ballantyne & LaForge, 2007). A hidrocodona (di-hidrocodeína) e a oxicodona, ambas agonistas totais dos receptores μ , são metabolizadas pelo citocromo P450 2D6 de onde resultam os respectivos metabolitos: hidromorfona e oximorfona (Walsh et al., 2008).

Já os “genes farmacodinâmicos” codificam proteínas que medeiam os efeitos de um fármaco, tal como os receptores opióides. Um polimorfismo num nucleótido (A118G)

da região OPRM1¹ provoca a substituição de um aminoácido no domínio extracelular do receptor. Esta modificação no alelo ocorre em várias populações e leva à diminuição do efeito analgésico (Ballantyne & LaForge, 2007).

Ainda respeitante à farmacocinética, a actividade farmacológica dos metabolitos principais também deve ser tida em conta. Há relação entre metabolitos activos nos receptores do SNC e o potencial para abuso, na medida em que aumenta o risco de abuso do composto original. Um exemplo é o do tramadol, cujo metabolito M1 (O-desmetilado) apresenta consideravelmente maior afinidade para os receptores μ do que o próprio tramadol (Mansbach et al., 2003).

4.3. Preparações orais sólidas

Para além da rápida concentração de fármaco no CNS, abordada anteriormente, existem outros factores como a atractividade da formulação do opióide, que os tornam mais, ou menos, propícios a sofrer abuso (Budman et al., 2009).

Das inúmeras opções para introdução dos fármacos na circulação, a via oral é geralmente a mais conveniente para o paciente e a mais utilizada. Do mesmo modo, o estado sólido das matérias é o preferido por ser quimicamente mais estável, mais fácil de processar e com maior conveniência de administração, que as formulações líquidas (Barich et al., 2005). Assim, a biodisponibilidade oral é uma das considerações mais importantes aquando do desenvolvimento do sistema de veiculação do fármaco (Han & Wang, 2005).

O fármaco, antes de chegar ao local de acção, tem de ultrapassar três tipos de barreiras:

- barreira fisiológica (epitélio da mucosa do trato gastrointestinal);
- barreira bioquímica (ácido clorídrico, pepsinas proteolíticas e metabolismo enzimático); e
- barreira química (a concentração de fármaco no lúmen intestinal dita a sua absorção através do coeficiente de partição).

É possível formular com o objectivo de ultrapassar estas barreiras consecutivas e, principalmente, otimizar a passagem pelas membranas biológicas. Aliás, a absorção de

¹ O receptor opióide μ é codificado pelo gene OPRM1 que, por sua vez, apresenta polimorfismos (Allegaert & Anker, 2008).

um fármaco administrado por via oral depende do êxito da sua passagem por estas barreiras (Calcagno & Siahaan, 2005).

Um início de acção rápido e duração de acção longa, almejados pelos utilizadores abusivos, são alcançados pela alteração da via de administração ou formulação. Através da via intravenosa, existe pouca diferença entre os tempos de início de acção dos vários opióides (cerca de 2 minutos), contrariamente ao que se atinge com preparações sólidas por via oral. Em injeções intramusculares, o início de acção mais rápido alcança-se aos 20 minutos pelos fármacos mais lipofílicos (McQuay, 1999).

De entre as hipóteses de formulação de preparações orais sólidas, há a possibilidade de produzir sistemas de libertação modificada onde, de forma generalista, o princípio activo é libertado lentamente e a uma taxa constante, e sistemas de libertação retardada com aumento do tempo entre a ingestão e a libertação do fármaco, sem necessariamente se aumentar a duração da fase de absorção (Mansbach & Moore, 2006).

Um exemplo do alcance de diversos objectivos terapêuticos através da incorporação do princípio activo de forma diferente é o das formas de libertação modificada do estimulante metilfenidato. Da leitura da Tabela VI, constata-se a existência de vários medicamentos com este fármaco, mas cujos diferentes padrões de libertação permitirão obter curvas de concentração plasmática divergentes. Recorda-se que uma maior proporção de princípio activo de LI poderá indicar maior risco de abuso da formulação mas, por outro lado, em caso de adulteração para abuso de uma forma farmacêutica com LC os riscos para a saúde serão superiores (Tabela VII).

Tabela VI – Padrão de distribuição do princípio activo de formulações de libertação controlada de metilfenidato. Adaptado de Mansbach & Moore (2006).

Produto	L. Imediata (mg)	L. Prolongada (mg)	Dose total (mg)
<i>Ritalin SR, comprimidos</i>	0	20	20
<i>Concerta, comprimidos</i>	4	14	18
<i>Metadate CD, cápsulas</i>	6	14	20
<i>Ritalin LA, cápsulas</i>	10	10	20

Tabela VII – Possível influência de alguns factores no potencial para abuso dos sistemas de libertação controlada de fármacos. Adaptado de Mansbach & Moore (2006).

Factores físicos
Dose total alterada, comparando com a formulação LI
Diferente velocidade de dissolução e de libertação do produto intacto e adulterado
Rácio entre princípio activo e excipientes
Rendimento da solubilidade e extracção em solventes e ácidos
Factores farmacocinéticos
Biodisponibilidade oral absoluta
Fase de absorção alterada, comparando com a formulação LI
Grau de alteração dos parâmetros na fase de absorção pela adulteração
Diferença na $C_{\text{máx}}$ e AUC, comparando com a formulação LI

Não é, no entanto, fácil antever o peso de cada factor/parâmetro no potencial de abuso da formulação visto que há correlação entre vários.

5. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA ANTI-ABUSO

Com o intuito de fazer face à crescente manipulação física para abuso dos medicamentos de prescrição médica, a indústria farmacêutica procura soluções para o problema, desenvolvendo formulações anti-abuso. Estas novas formulações farmacêuticas são desenhadas para tornar o abuso mais difícil e, portanto, menos atractivo (Comer et al., 2008). As propriedades que impedem as tentativas de abuso não devem comprometer o medicamento final, ou seja, estas formulações devem ser tão seguras e eficazes quanto o produto original, sob pena de não serem prescritas (Grudzinskas et al., 2006; Hedaya & Aldeeb, 2014).

Os avanços nas ciências farmacêuticas têm possibilitado o uso de novas tecnologias de formulação não só no desenvolvimento de novos fármacos com impedimento físico ou farmacocinético, mas também na re-introdução no mercado de fármacos com *performance* farmacológica melhorada (Mansbach et al., 2003).

O conhecimento e tecnologia actuais poderão não conseguir superar ainda alguns obstáculos, de modo a que se actue nos alvos biológicos associados à dependência. Desta forma, ter como alvo os hábitos comportamentais dos utilizadores é a opção mais viável (Raffa et al., 2012). A compreensão dos factores que contribuem para a probabilidade de abuso (disponibilidade na comunidade, propriedades farmacológicas, factores comportamentais, etc.) é a base essencial para estipular o desenho da formulação (Cone et al., 2013).

No decurso da elaboração de novos compostos ou de novas formulações, a avaliação do potencial para abuso é essencial. Este poderá ser aferido por (Comer et al., 2008):

- I. Comparação da estrutura química do novo composto com a de outro com conhecida utilização abusiva. Ensaio *in vitro* do receptor farmacológico do composto. Estudos comportamentais em animais de laboratório;
- II. Estudos de diferenciação de fármacos e de auto-administração;
- III. Estudos em voluntários experientes, familiarizados com os efeitos dos compostos dentro da mesma categoria farmacológica e que tenham utilizado drogas para fins não terapêuticos.

As possíveis estratégias anti-abuso são diversas e constam da Tabela VIII, ao passo que as diferentes formulações em desenvolvimento, ou já disponíveis comercialmente, integram a Tabela IX e serão abordadas adiante neste capítulo.

Tabela VIII - Intervenções anti-abuso e respectivos efeitos. Adaptado de Comer et al., (2008); McColl & Sellers, (2006); Wright et al., (2006).

Estratégias anti-abuso	Efeitos desejados
Formular sistemas de libertação modificada: prolongada ou sustentada, retardada, controlada (recorrendo a geles, esferas, pressão osmótica, hidrogéis bioerodíveis, sistemas coloidais, lipossomas e microesferas, tecnologias transdérmicas de camadas)	Diminuir a velocidade de entrada em circulação e a $C_{máx}$
Utilizar pró-fármacos	
Adicionar um ou mais agentes aversivos sequestrados	
Produzir comprimidos resistentes ao esmagamento	Prevenir a manipulação física
Tornar difícil a extracção por solventes	
Adicionar um antagonista	Limitar o potencial de <i>overdose</i>
Combinar duas ou mais das abordagens anteriores ²	Efeitos sinérgicos

As formas orais sólidas representam a maior porção de medicamentos utilizados em ambulatório e, portanto, são as mais sujeitas a abuso (Mansbach & Moore, 2006). São também a primeira opção nas *guidelines* da terapêutica para condições de dor crónica sem origem maligna, com a particularidade de terem libertação modificada e cumprindo-se assiduamente a posologia prescrita (Højsted & Sjøgren, 2007). As novas formulações orais sólidas permitem reduzir a probabilidade de abuso dos medicamentos, em comparação com as formulações originais e não adaptadas a esta problemática, ou seja, as formulações simples, também conhecidas como formas de libertação imediata (McColl & Sellers, 2006).

Segundo um estudo por Davis e Johnson (2008), apesar de a maioria dos utilizadores de opióides de prescrição, que inalam ou injectam estes fármacos, se encontrarem entre os que fazem uso abusivo (procura de efeitos euforizantes), mais de dois terços dos utilizadores que anseiam estados eufóricos não inalam nem injectam estes medicamentos. Através de dados etnográficos, os autores acreditam que o custo dos opióides de prescrição poderá ser menor do que o custo de heroína nas ruas (Davis & Johnson, 2008).

² Na literatura, a opção de combinação de duas ou mais abordagens anti-abuso é considerada e a mais preponderante, embora esta categorização não se encontre mencionada. Por exemplo, uma formulação de LP, contendo simultaneamente uma barreira física à adulteração, é categorizada como formulação com barreira física anti-abuso, apenas. Desta forma, subentende-se que uma prevalece sobre a outra e que os sistemas de libertação modificada, em formulações combinadas, são um complemento à outra abordagem anti-abuso empregue.

Alguns produtos desenvolvidos e aprovados antes da emissão da *Draft Guidance for Industry Abuse-Deterrent Opioids*, em Janeiro de 2013 pela FDA, não mencionam na sua descrição que possuem propriedades anti-abuso. É o caso de **Opana** e **Nucynta**, por exemplo (Alexander et al., 2014).

Em adição ao combate do abuso, espera-se que as substâncias sujeitas a formulações anti-abuso possam ocupar outras posições nas tabelas de controlo, de forma a reduzir os esforços implicados na monitorização e a burocracia (Wick, 2011).

Tabela IX – Sistematização das formulações de analgésicos opióides concebidas para impedir ou prevenir o abuso, em desenvolvimento (^{ED}) ou já disponíveis no mercado. Adaptado de Fudala & Johnson, (2006); Comer et al. (2008); Khan & Gharibo (2010); Webster & Fine (2010); Moorman-Li et al. (2012); Raffa et al. (2012); Schaeffer, (2012); Cogan (2013).

Nome comercial ou formulação	Composto	Tecnologia anti-abuso	Companhia farmacêutica
Sistema de libertação modificada			
Exalgo	Hidromorfona	OROS. Sistema osmótico	Alza Corp.
Associação de compostos			
Embeda ^{ED}	Morfina	LP ³ + Naltrexona sequestrada	King Pharma e Alpharma
Oxecta	Oxicodona	Laurilsulfato de sódio	Acura Pharma, Pfizer
OxyNal ^{ED}	Oxicodona	LS ⁴ + Naltrexona sequestrada	Elite Pharmaceuticals
OxyTrex ^{ED}	Oxicodona	Naltrexona em dose baixa	Albert Einstein College of Medicine
Suboxone	Buprenorfina	Naloxona	-
Targiniq ER	Oxicodona	LP + Naloxona	Purdue Pharma
Barreiras físicas ou mecânicas			
COL-003 ^{ED}	Oxicodona	DETERx: LP + Sistema multiparticular	Collegium Pharma
COL-172 ^{ED}	Oximorfona	Matriz EDACs. Resiste ao esmagamento e extracção	Akela Pharma
-	Não divulgado	Matriz de polietilenoglicol	-
Nucynta	Tapentadol	LP + Matriz de polietilenoglicol	-
Opana	Oximorfona	INTAC: LP + Matriz de polietilenoglicol	Endo Pharmaceuticals
OxyContin	Oxicodona	LP + Agente gelificante	Purdue Pharma
Remoxy ^{ED}	Oxicodona	ORADUR: LP + Agente gelificante	Durect Corp., Pain Therapeutics e King Pharma
TQ - 1017 ^{ED}	Tramadol	SECUREL: LS + Resistente ao esmagamento e extracção	TheraQuest Biosciences
TQ - 1015 ^{ED}	Oxicodona		
Pró-fármacos			
NRP290 ^{ED}	Hidrocodona	CARRIERWAVE + Resistente à extracção	New River Pharma
NRP369 ^{ED}	Oxicodona		
PF329 ^{ED}	Hidromorfona	BIO-MD e MPAR + LP	Signature Therapeutics
PF614 ^{ED}	Oxicodona		

³ Libertação prolongada

⁴ Libertação sustentada

5.1. Sistemas de libertação modificada

As estratégias que alteram a cinética do fármaco, como as de libertação modificada, são uma área com desenvolvimento significativo, cujo objectivo é reduzir a velocidade de entrada do fármaco no cérebro, para reduzir o potencial para abuso. Assim, as vias de administração que favorecem a entrada rápida no SNC, como a inalação de pó ou inalação de fumo, e a via intravenosa, deveriam ser impraticáveis (McColl & Sellers, 2006). De notar que a velocidade de entrada do fármaco no SNC depende da concentração plasmática e da lipofilia do composto (McColl & Sellers, 2006; Schuster, 2006).

Para efeitos de redução do potencial para abuso, é preferível um $T_{\text{máx}}$ atingido tardiamente e um $t_{1/2}$ longo, porque um declínio abrupto das concentrações plasmáticas do fármaco provoca o término da sensação desejada pelos abusadores e despoleta o comportamento compulsivo de procura de mais fármaco. Um $t_{1/2}$ longo reduz o potencial para abuso de 2 formas: pico de concentrações plasmáticas mais atrasado e ocupação do receptor durante mais tempo (McColl & Sellers, 2006).

A companhia Alza Corp. desenvolveu e detém a patente da tecnologia OROS que consiste num sistema sólido erodível de libertação sustentada por um período de até 24 horas. O sistema possui um núcleo osmoticamente activo que, ao entrar em contacto com o fluido gástrico, inicia o processo de libertação do fármaco a uma taxa constante (Khan & Gharibo, 2010).

Esta formulação permite veicular doses elevadas (até 600/750 mg) de princípios activos, pouco solúveis (solubilidade menor que 10 mg/mL, a 25°C), a velocidade controlada (Khan & Gharibo, 2010). O princípio activo pode estar em forma de sal, ácido, amida, éster, na forma cristalina ou amorfa, entre outras.

O modelo OROS Push Stick (Fig. 7) é uma das adaptações específicas dos sistemas OROS. Diferencia-se do modelo Push-Pull pelo maior diâmetro do orifício de saída e pode libertar fármaco num perfil cinético de quase ordem zero por períodos longos.

A membrana semipermeável define a cavidade com os dois compartimentos, possui o orifício de saída (feito, por ex., por perfuração a laser) por onde o fármaco é libertado e pode não ter permeabilidade selectiva na totalidade da sua extensão. Isto é, basta que a porção da membrana que comunica com o compartimento *push* o seja.

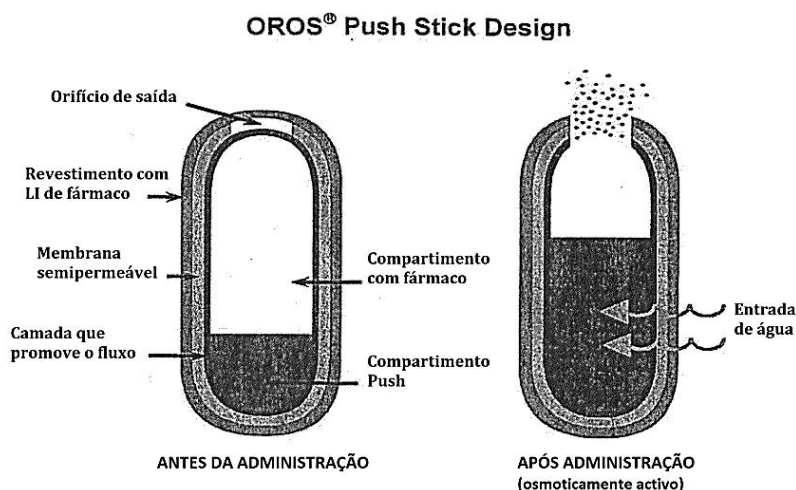


Figura 7 - Representação esquemática do modelo OROS Push Stick em corte transversal. Adaptado de Cruz et al., (2010).

O compartimento *push* tem uma camada constituída por um polímero hidrofílico do tipo hidrogel (por ex. maltodextrina ou Carbopol), por onde há influxo do fluído aquoso estomacal (Cruz et al., 2010).

Estes sistemas osmóticos servem-se da pressão osmótica para gerar uma força de forma a impregnar de água um compartimento, através de uma membrana semipermeável, *i.e.*, permeável apenas à água. O reservatório de fármaco contém o princípio activo na forma sólida, líquida ou em suspensão e o compartimento expansível *push*, ao encher-se de fluido, força a saída do fármaco pelo orifício (Wong, Gupta, & Stewart, 2003). Geralmente, em combinação com o princípio activo está um desintegrante (amidos, argilas, celulosas, alginas, gomas, etc.) e tensioactivo.

Esta tecnologia permite obter efeitos sinérgicos através de combinações terapêuticas com princípios activos adicionais (ex.: analgésico opióide e não opióide; hidrocodona e ibuprofeno) com propriedades similares ou diferentes, ao permitir duas velocidades de libertação diferentes (Cruz et al., 2010).

A tecnologia OROS foi aplicada à hidromorfona, com o nome comercial **Exalgo**, e ao estimulante metilfenidato, e admite uma posologia facilitada o que proporciona uma melhor adesão à terapêutica. A velocidade de libertação de hidromorfona é independente do pH, da motilidade gástrica e é relativamente inalterada pelo álcool (Weinstein, 2009). A $C_{máx}$ dá-se ao fim de 12 a 16 horas após a toma e o $t_{1/2}$ atinge-se às 13-15 horas (Devarakonda, Vandenbossche, & Richarz, 2013).

A análise por Devarakonda et al. (2013) a estudos feitos anteriormente, demonstra a bioequivalência da administração diária de OROS-hidromorfona (16 mg) com 4 administrações diárias de hidromorfona de LI (4 mg), a posologia habitual para formulações LI deste fármaco (Fig. 8). No entanto, a média da flutuação das concentrações plasmáticas com OROS é 65% inferior à obtida com a formulação de libertação imediata. (Devarakonda et al., 2013).

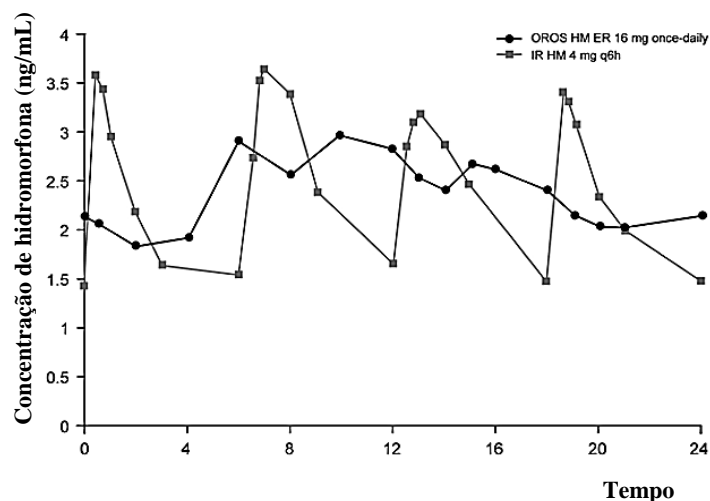


Figura 8 - Perfil de concentrações plasmáticas para OROS-hidromorfona e hidromorfona de LI. Adaptado de Devarakonda et al., (2013)

Num estudo sobre o efeito da formulação OROS-metilfenidato na perturbação da hiperactividade e défice de atenção, verificou-se que a melhoria obtida no sistema de recompensa após utilização deste medicamento pode contribuir para melhorar a atenção. Em comparação com metilfenidato-LI, o perfil farmacocinético da formulação OROS proporciona menor velocidade de absorção e entrada no cérebro, assim como a manutenção da ocupação de receptores de dopamina durante mais tempo (Mizuno et al., 2013).

Outra formulação que se enquadrava neste subcapítulo era a **OxyContin**, nome comercial para uma simples formulação de libertação prolongada de cloridrato de oxicodona, aprovada em 1995 pela FDA. Contudo, esta foi descontinuada após detecção do potencial para abuso e dos riscos para a saúde pública. Uma vez que só se servia da libertação prolongada como estratégia anti-abuso, estava susceptível à fraude do sistema, com acesso directo a uma quantidade elevada do princípio activo. Voltou ao

mercado, em Agosto de 2010, reformulada para ser menos apelativa ao abuso e mais difícil de esmagar, inalar e injectar (Butler et al., 2013; “FDA approves abuse-deterrent labeling”, 2013).

A estratégia utilizada na reformulação de *OxyContin* será abordada no subcapítulo “Barreiras físicas ou mecânicas”.

5.2. Associação de compostos

5.2.1. Associação agonista-antagonista

O princípio de adicionar um antagonista a um agonista tem sido usado em vários fármacos (ex.: buprenorfina, metadona, pentazocina) (Comer et al., 2008).

Os fármacos opióides podem ser formulados com um antagonista dos receptores, que esteja sequestrado (não acessível directamente) (Fig. 9), e que é libertado em concentrações que não produzem efeito clínico a não ser que a preparação sólida sofra adulteração. Se assim for, o antagonista fica disponível, elimina os efeitos produzidos pelo opióide e poderá despoletar os sintomas de abstinência, tornando o produto muito menos atractivo para o utilizador recreativo (Romach, Schoedel, & Sellers, 2013).

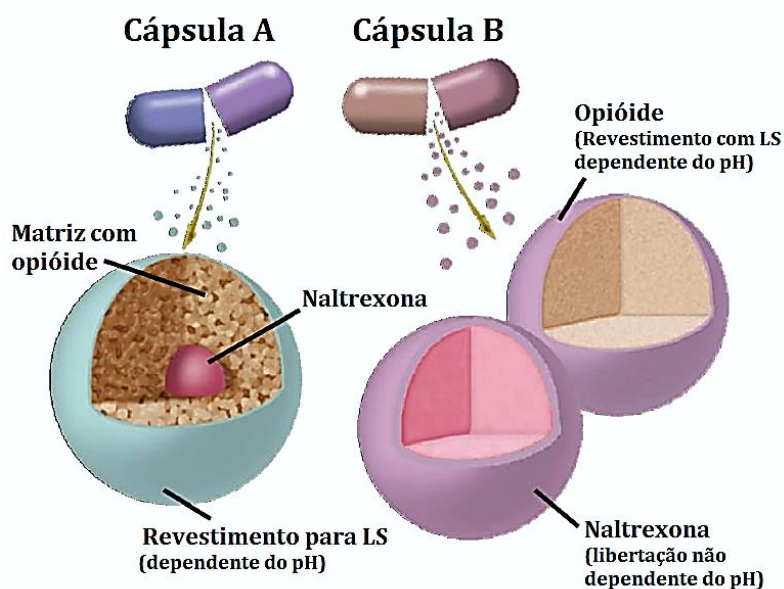


Figura 9 – Representação de duas formulações cujo antagonista opióide está sequestrado. Apenas será libertado se os *pellets* sofrerem adulteração. Adaptado de Greene, Baxley, Bruckenthal, & Brushwood, (2010).

Também é possível associar um antagonista que não esteja sequestrado, sem que isso, por via oral, comprometa o paciente. No entanto, só o é possível com a naloxona dada a sua extensa metabolização hepática, o que a torna pouco biodisponível por via oral. Esta estratégia traz a vantagem de poderem ser evitadas sobredosagens intencionais com comprimidos intactos por via oral, naturalmente porque os utilizadores quererão evitar a toma de um antagonista (Romach et al., 2013).

A adição de um antagonista a um fármaco administrado oralmente reduz o potencial para abuso por via intravenosa. Um exemplo é o da associação da naloxona, não sequestrada, à pentazocina (analgésico opióide) como reacção ao fenómeno “*Ts and Blues*”: toma intravenosa de mistura de pentazocina com o anti-histamínico tripelenamina, nos anos 1970s (Mansbach et al., 2003). O medicamento **Talwin** composto por pentazocina foi substituído por **Talwin NX**, com a adição de 0,5 mg de naloxona (100:1) para contornar este problema (Fudala & Johnson, 2006; Schaeffer, 2012). Esta nova formulação anti-abuso foi a primeira a ser desenvolvida e data de 1982 (Wick, 2011). Segundo Baum e Nelson, (1987), o decréscimo no valor endémico de abuso de pentazocina após combinação com naloxona permitiu corroborar o sucesso da associação.

Em 1978, foi feito o registo de tilidina na Alemanha, um analgésico opióide por via oral, combinado com naloxona (**Valoron N**) numa proporção de 12,5:1, notavelmente superior à de pentazocina:naloxona, porque o abuso de tilidina era maioritariamente feito por via oral.

Na Nova Zelândia, para reduzir o abuso parentérico de buprenorfina formulou-se **Temgesic NX**, com 0,2 mg de buprenorfina e 0,164 mg de naloxona, que acabou por ser descontinuado em 2001 por razões económicas (Fudala & Johnson, 2006).

No que concerne à previsão do potencial para abuso de formulações com combinação de agonista (total ou parcial) com antagonista, deve-se considerar, entre outros (Fudala & Johnson, 2006):

- Qual o perfil farmacocinético do agonista e antagonista?
- Que via de administração é expectável para abuso do medicamento original e do medicamento com a combinação?
- Que dose de medicamento é provável que seja utilizada?
- É esperado que o abuso seja feito na dose terapêutica ou com doses muito superiores?
- Qual a facilidade de separação do antagonista por manipulação do pH?

Conforme discutido anteriormente, na maioria dos casos, o antagonista é a naloxona graças à sua biodisponibilidade oral baixa manifestando pouca actividade quando ingerida; no entanto é um composto altamente activo quando introduzido pelas outras vias alternativas (Alexander et al., 2014). Pelo contrário, para impedir o abuso oral, a naltrexona torna-se um melhor candidato (Romach et al., 2013). De seguida, enumeram-se alguns exemplos de formulações com estas propriedades.

O medicamento ***Embeda***, produzido pela King Pharmaceuticals Inc., era constituído por sulfato de morfina em associação com naltrexona, numa proporção de 100:4 mg (Moorman-Li et al., 2012). O opóide era formulado numa cápsula de libertação prolongada, em *pellets* cujo núcleo interior continha a naltrexona. Se a formulação fosse tomada correctamente, o analgésico actuaría como esperado e a naltrexona sequestrada (que ao contrário da naloxona, é oralmente activa) atravessaria o organismo sem provocar qualquer efeito clínico. O mesmo não se verificaria em caso de esmagamento ou mastigação da forma (Alexander et al., 2014; Khan & Gharibo, 2010; Webster & Fine, 2010). Os núcleos de naltrexona tinham a dimensão de 1,0 a 1,7 milímetros (Raffa et al., 2012). Devido à sua complexidade, algumas questões relacionadas com a estabilidade da formulação e fabrico levaram ao comprometimento da sua comercialização a partir de 2011 (Romach et al., 2013). No entanto, especula-se sobre o seu retorno num futuro próximo, com a marca Pfizer.

OxyNal é o nome comercial da formulação ***ELI-2016***, uma formulação de oxicodona com naltrexona associada, em desenvolvimento pela Elite Pharmaceuticals Inc. O antagonista está sequestrado e o medicamento possui um perfil de libertação sustentada (Khan & Gharibo, 2010; Webster & Fine, 2010). A tecnologia empregue designa-se ART, sigla para Abuse Resistant Technology, propriedade da companhia.

Um estudo de fase II feito em 28 pessoas mostrou uma diminuição relevante no estado euforizante provocado após administração de comprimidos adulterados de ***OxyNal***. (IMS Health Inc., 2008)

A formulação ***PTI 801*** com o nome comercial ***Oxytrex***, resulta numa fórmula oral de oxicodona com dose baixa de naltrexona (0,001 mg/dose) (Fudala & Johnson, 2006). Foi inicialmente desenvolvida pela Pain Therapeutics Inc., mas pertence recentemente à Albert Einstein College of Medicine (Moorman-Li et al., 2012). A naltrexona não está

sequestrada na formulação e pretende diminuir os efeitos euforizantes, o potencial para dependência da oxicodona e, ao mesmo tempo, combater os efeitos adversos do opióide já que apresenta uma duração de acção de 4 a 13 horas. Segundo um estudo de fase III em 719 doentes com lombalgias, o regime terapêutico com **Oxytrex** durante 3 meses resultou em igual analgesia comparando com oxicodona simples, mas com menos 50% de sintomas de dependência física e menos efeitos adversos como obstipação, sonolência e prurido (IMS Health Inc., 2008; Khan & Gharibo, 2010).

Suboxone, um medicamento aprovado pela FDA em 2003 com a finalidade de tratar a dependência por opióides mas também como terapêutica analgésica, é constituído por comprimidos sublinguais de buprenorfina e naloxona numa proporção de 4:1 (Alexander et al., 2014; Moorman-Li et al., 2012; Schuster, 2006). A buprenorfina actua como agonista parcial dos receptores opióides com efeitos de recompensa diminuídos. No entanto, continua a ser alvo de abuso e daí a necessidade de estar incorporada numa formulação anti-abuso (Alexander et al., 2014). Esta formulação foi desenvolvida para combater o uso parentérico de **Subutex**, nome comercial para comprimidos sublinguais contendo apenas buprenorfina, aprovados em França em 1996 (Comer et al., 2008; Fudala & Johnson, 2006). As concentrações de buprenorfina permanecem similares quer se adicione ou não naloxona à formulação, o que indica que o antagonista não altera o perfil farmacocinético do opióide (Moorman-Li et al., 2012).

Uma combinação óptima entre buprenorfina e naloxona preserva os efeitos terapêuticos da buprenorfina e minimiza os efeitos do antagonista quando administrada sublingualmente. A administração intravenosa desta combinação com pelo menos 0,5 mg de naloxona e numa proporção de 2:1 ou 4:1 é suficiente para provocar sintomas de privação e diminuir os efeitos subjectivos da buprenorfina. Contudo, a proporção de 4:1 é preferível já que dispensa menor dose de antagonista (Mendelson & Jones, 2003).

Targiniq ER, é uma formulação de libertação prolongada, produzida pela Purdue Pharma, que contém oxicodona associada a naloxona num rácio de 2:1 (Alexander et al., 2014). Mais uma vez, a naloxona apenas é libertada no caso de adulteração da forma física. Este produto, aprovado pela FDA em Julho de 2014, foi inicialmente aprovado na Alemanha em 2006 com o nome comercial **Targin** e actualmente está comercializado em 32 países com as designações de **Targin**, **Targiniq** e **Targinact** (“FDA accepts for review Purdue”, 2013; “FDA approves new extended-release oxycodone”, 2014).

5.2.2. Associação com um composto aversivo

Existindo a possibilidade de associar outros compostos a fármacos, pode-se então, incorporar um componente com propriedades aversivas de forma a criar efeitos desagradáveis, em caso de sobredosagem ou inalação do medicamento (Khan & Gharibo, 2010). Este conceito é análogo ao de prescrever dissulfiram a um alcoólico: se houver abuso, este resultará em efeito adverso (Stanos et al., 2012). Os agentes aversivos adicionados são, geralmente, a capsaicina, metabolito activo irritante presente nas pimentas, a niacina, que provoca rubor, e a ipecacuanha, um agente emético (Comer et al., 2008).

Uma patente americana de 2004 põe a hipótese de incorporar, para além dos já abordados, outros agentes com sabor amargo, preferencialmente numa proporção de 0,1 a 0,5% w/w da formulação final, como: octaacetato de sacarose, cafeína, benzoato de denatónio, quinina, óleo da casca de laranja amarga, entre outros (Chang, Couch, & Burnside, 2004).

Oxecta (antiga ***Acurox***, com niacina, reprovada pela FDA), é uma formulação de libertação imediata de oxicodona em associação com laurilsulfato de sódio, da Pfizer. O laurilsulfato de sódio é um composto irritante da mucosa nasal e que, por esse motivo, pretende prevenir o abuso por inalação nasal (Alexander et al., 2014). Alguns dos efeitos reportados são rinorreia, desconforto e congestão nasal (Romach et al., 2013).

Esta formulação possui ainda a tecnologia AVERSION, patenteada pela Acura Pharmaceuticals, que confere a capacidade de prevenção do abuso por via IN ou IV. As tentativas de extracção do princípio activo com solventes comuns levam à formação de um gele viscoso que impede a sua absorção ou seringabilidade (Khan & Gharibo, 2010). Esta tecnologia tem 3 objectivos principais (Moorman-Li et al., 2012):

- Tornar a extracção do princípio activo difícil para prevenir o seu abuso por outras vias;
- Provocar irritação nasal após tentativa de inalação do comprimido pulverizado;
- Diminuir a sobredosagem por via oral: o desconforto inicia-se 15 minutos após o consumo excessivo e apenas se apazigua ao fim de 75-90 minutos.

Segundo um teste de extracção a cargo da empresa concluiu-se que é improvável que sejam preparadas formas injectáveis a partir dos comprimidos devido ao tempo

implicado (6 horas) e à incapacidade de obter quantidades substanciais de princípio activo que provoquem os efeitos desejados (Acura Pharmaceuticals, n.d.)

São necessários estudos complementares para verificar o potencial efeito de broncoespasmo pelo composto aversivo, no caso do produto ser inalado pelas vias respiratórias.

5.3. Barreiras físicas ou mecânicas

O potencial para abuso de uma formulação pode ser restringido ao incorporar uma barreira física para torná-la resistente ao esmagamento, dissolução ou extracção (Khan & Gharibo, 2010; McColl & Sellers, 2006). Não se espera que deste tipo de estratégia advenham riscos ou efeitos adversos adicionais aos inerentes aos fármacos opióides (Romach et al., 2013). Para fármacos sem antagonista desenvolvido ou aprovado, as tecnologias anti-abuso contra a adulteração mecânica representam uma hipótese possível para diminuir o risco, seja por via oral ou parentérica (Mansbach & Moore, 2006). Geralmente, as companhias farmacêuticas desenvolvem estas tecnologias e criam uma patente, que poderá depois ser empregue a vários fármacos, a diferentes preparações ou ainda, serem adquiridas por outras empresas.

DETERx é uma tecnologia patenteada pela Collegium Pharma, resistente ao esmagamento, extracção e aquecimento e com libertação prolongada do fármaco. Uma vez que não possui nenhum antagonista nem agente aversivo, apresenta a vantagem de minimizar o risco de vitimar o paciente. Para além disso, este tipo de tecnologia poderá ser ajustada para outros perfis de libertação pela simples alteração dos parâmetros da formulação, como a granulometria e a proporção de excipientes (Collegium Pharmaceutical, 2011; Khan & Gharibo, 2010).

As formulações DETERx consistem numa matriz multiparticular: são pequenas esferas com dispersão sólida do princípio activo numa matriz de libertação prolongada (Fig. 10 e 11). O fármaco pode ser modificado para aumentar a sua lipofilia antes da composição final multiparticular; por exemplo, este pode ser formulado com excipientes que interactuem ionicamente e, assim, diminuam a sua velocidade de eliminação, ou incorporar na formulação componentes lipófilos e insolúveis em água. Noutros casos

poderá incorporar-se antioxidantes, tensioactivos ou polímeros (Rariy, Fleming, Hirsh, Saim, & Varanasi, 2014).

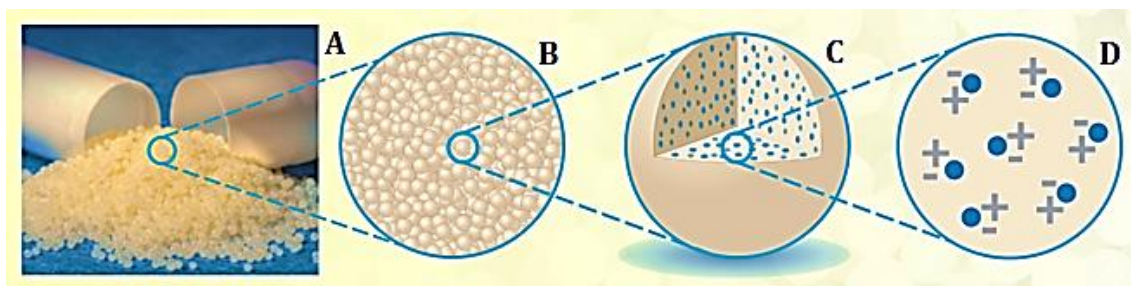


Figura 10 - Esquema representativo da tecnologia DETERx. (A) Cápsula com pequenas esferas de LP. (B) Esferas feitas de materiais cerosos hidrofóbicos com alto ponto de fusão. (C) Fármaco disperso na matriz. (D) Matriz formada por complexos iônicos fármaco-ácidos gordos. Adaptado de Collegium Pharmaceutical, (2011). Acedido a 21/08/2014.

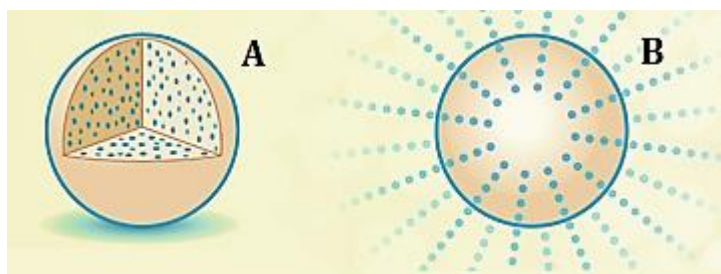


Figura 11 - Esquema representativo da libertação de fármaco das esferas DETERx. (A) Cada esfera contém moléculas de fármaco dispersas numa matriz de libertação prolongada e resistente à adulteração. (B) O fármaco é libertado por difusão. Adaptado de Collegium Pharmaceutical, (2011). Acedido a 21/08/2014.

As partículas esféricas estão contidas numa cápsula, a forma farmacêutica final a administrar por via oral. No entanto, a administração também poderá ser feita em grânulos, descartando o invólucro, sem que isso comprometa o perfil de libertação. Esta é uma vantagem para pacientes com dificuldade de deglutição (Moorman-Li et al., 2012). As partículas de fármaco são revestidas com o número de camadas apropriado sendo que, pelo menos, um dos materiais do revestimento terá de ser insolúvel em água ou insolúvel nos solventes orgânicos, para que a dissolução da formulação seja feita em etapas. O processo de revestimento poderá ser feito por várias técnicas como granulação a seco, secagem por aspersão e processos de microencapsulação (Rariy et al., 2014).

O ensaio da seringabilidade realizado pela companhia, expôs os grânulos a temperaturas elevadas aspirando-os de seguida pelo êmbolo de um seringa. Como possui um ponto de fusão alto, a formulação voltou a solidificar enquanto era aspirada, obstruindo a seringa. Esta tecnologia está aplicada à oxicodona, numa formulação

designada de **COL-003** (Khan & Gharibo, 2010) e à oximorfona na formulação **COL-172** (Alexander et al., 2014).

Nucynta, é o nome comercial de uma formulação de LP de tapentadol, aprovada em 2011 pela FDA. Esta, consiste numa matriz de polietilenoglicol que confere resistência ao esmagamento e à extracção (Alexander et al., 2014).

Opana, um produto com cloridrato de oximorfona da Endo Pharmaceuticals, foi reformulado com a tecnologia INTAC para incorporar uma matriz de polietilenoglicol e tornar os comprimidos resistentes ao esmagamento sem afectar a sua propriedade de LP (Alexander et al., 2014). Esta tecnologia foi desenvolvida pela Grünenthal e, para além da inclusão do polímero de alto peso molecular, a formulação passa pelo processo de extrusão a quente⁵ estando sujeita a aquecimento e pressões altas. Assim, os comprimidos apresentam uma estrutura rígida de elevada resistência mecânica (Tabela X) com comprometimento do processo de pulverização e baixa extractibilidade do princípio activo (Bartholomäus, Ashworth, Stahlberg, & Galia, 2012; Hedaya & Aldeeb, 2014).

Tabela X - Forças relativas necessárias para esmagar comprimidos com diferentes formulações. Ensaio de dureza de acordo com a USP. N=Newton. Adaptado de http://www.grunenthal.com/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=215700010. Acedido a 07/09/2014.

Amostra	Força de ruptura
Comprimido de LP convencional	$\bar{x} \approx 90 \text{ N}$
Comprimido de LP com tecnologia INTAC	$\bar{x} \approx 1000 \text{ N}$

A empresa estendeu a tecnologia INTAC a formulações de libertação imediata, de forma a prevenir o abuso destas por via parentérica. O passo inicial de extrusão a quente é comum às formulações de LP ou LI. Onde há diferenciação para a produção das formulações de libertação imediata é na formação de *pellets* ou grânulos, depois adicionados de excipientes (com propriedades gelificantes) e sujeitos ao método de compressão, originando sistemas multiparticulares (Fig. 12).

⁵O método de extrusão a quente é uma tecnologia de fabrico de formas sólidas que consiste em forçar a saída, sob condições controladas, de um princípio activo adicionado de excipientes com baixo ponto de fusão, por um extrusor, com o intuito de converter a mistura num produto com densidade e formato uniforme (Breitenbach, 2002).

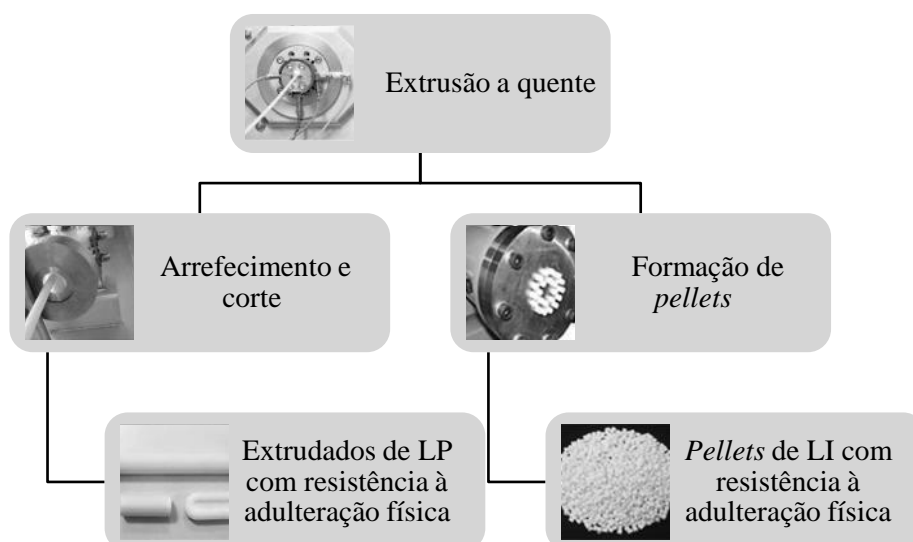


Figura 12 - Esquema representativo do processo de fabrico de produtos de LP e LI com a tecnologia INTAC. Os *pellets* de LI têm maior área de superfície e, portanto, uma dissolução mais acelerada, ao oposto dos extrudados. Adaptado de Bartholomäus et al., (2013).

Um estudo feito com 22 voluntários saudáveis mostrou que o perfil de concentrações plasmáticas do opióide com LI e tecnologia INTAC foi similar ao provocado por uma formulação de LI sem a tecnologia, comprovando a sua biodisponibilidade relativa (Bartholomäus et al., 2013).

Um estudo levado a cabo por Vosburg et al. (2012), comparou a capacidade de adulterar a reformulação de *Opana* com a tecnologia INTAC utilizando para isso um controlo positivo, a formulação antiga de *Opana* sem essa tecnologia. O estudo deu oportunidade aos utilizadores experientes no abuso de opióides de prescrição médica, via intranasal e via intravenosa, de adulterar as formulações com materiais habitualmente usados e requeridos pelos mesmos. Também lhes foi facultado todo o tempo que achassem necessário. Assim, para além das conclusões acerca da resistência relativa das formulações, os investigadores confirmaram quais os objectos empregues no processo, objectos esses a serem considerados em matéria de desenvolvimento de formulações anti-abuso (Fig. 13) (Vosburg et al., 2012).

Os resultados sugerem que a formulação de oximorfona resistente à manipulação (*Opana*-INTAC) reduz a capacidade dos utilizadores ajustarem os comprimidos, de forma rápida e bem sucedida, à aplicação intranasal, comparando com a formulação original. Já para a aplicação por via intravenosa, não houve diferenças significativas entre as duas formulações, sendo ambas difíceis de preparar (Fig. 14). Dos inquiridos, 72% e 80% não estariam dispostos a injectar o resultado da sua manipulação da oximorfona e da oximorfona reformulada, respectivamente.

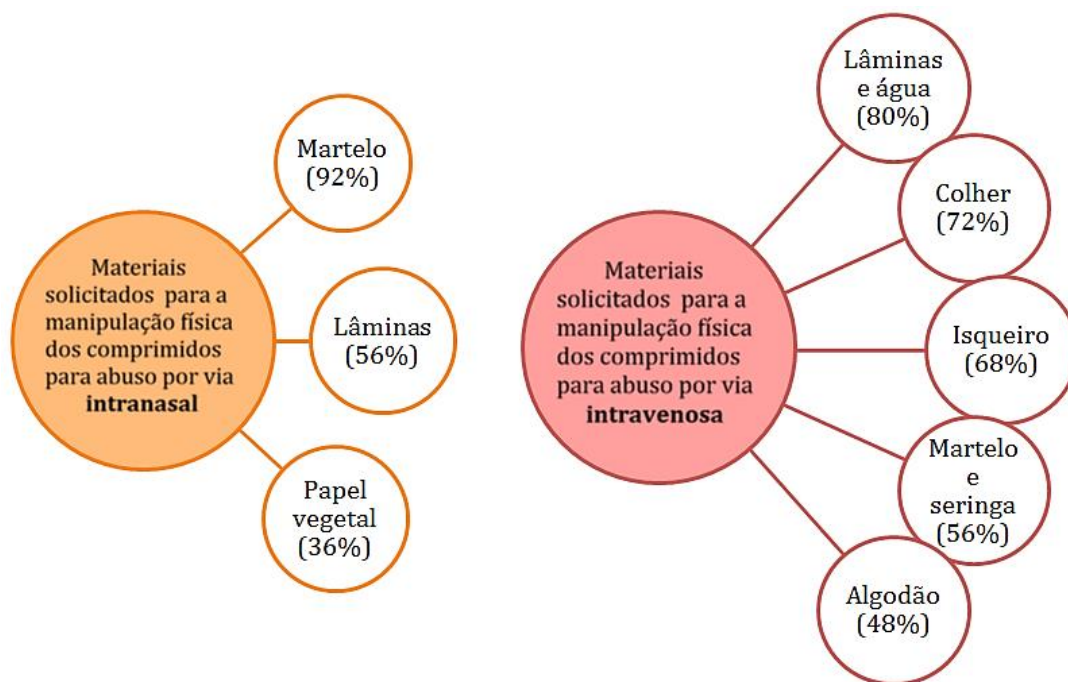


Figura 13 - Objectos empregues no processo de adulteração física dos comprimidos. Os valores percentuais reflectem a existência de procedimentos padrão para cada via. Adaptado de Vosburg et al., (2012).



Figura 14 – Imagens fotográficas dos resultados obtidos por Vosburg et al. (2012). I - Pó produzido por utilizadores IN de oximorfona (A) e *Opana*-INTAC (B). II – Soluções preparadas por utilizadores IV de oximorfona (A) e *Opana*-INTAC (B). Adaptado de Vosburg et al., (2012).

Desenvolvida pela Durect Corp., a tecnologia ORADUR é outra opção para um sistema de libertação controlada com componentes insolúveis em água e de alta viscosidade (Khan & Gharibo, 2010).

No seu estado normal a formulação ORADUR é uma matriz fluída e viscoelástica, sob a forma de cápsula, com propriedades viscosas similares a um mel espesso, que perduram mesmo após congelamento. Em meio aquoso ou no tracto gastrointestinal a matriz viscosa passa a exhibir propriedades elásticas que controlam a velocidade de libertação do fármaco. A sua viscosidade, de aproximadamente 60000 cP, impede directamente a sua injeção e volatilização (Zamlot et al., 2010).

Esta tecnologia permite incorporar tanto os fármacos solúveis em água como os de menor solubilidade, fármacos em forma de sais ou compostos não ionizáveis (Khan & Gharibo, 2010).

O solvente usado para a extração por um utilizador recreativo irá favorecer a formação de uma matriz adesiva viscosa de isobutirato de acetato de sacarose, um componente base da formulação. Na administração oral, a cápsula de gelatina dissolve-se e o opióide é lentamente libertado num período de 12 a 24 horas (Durect Corp., n.d.-b).

Actualmente, esta tecnologia é empregue ao analgésico oxicodona, com o nome comercial **Remoxy**, por King Pharmaceuticals e Pain Therapeutics e adquirida pela Pfizer em 2011, mas ainda em fase de aprovação (Fig. 15) (Durect Corp., n.d.-a).

Em ensaios clínicos de fase I está a formulação de hidromorfona com a tecnologia ORADUR (Durect Corp., n.d.-a)

A comparação de **Remoxy** com **OxyContin** (oxicodona sem tecnologia anti-abuso) levada a cabo por Zamlot et al. (2010), mostrou que:

- I. Em 60 minutos de extracção com 4 solventes e após congelamento e esmagamento, foi possível retirar 18% a 35% de princípio activo da

formulação **Remoxy**, enquanto que para a **OxyContin** aos 5 minutos de ensaio tinham sido extraídos 78% a 90% de oxicodona.

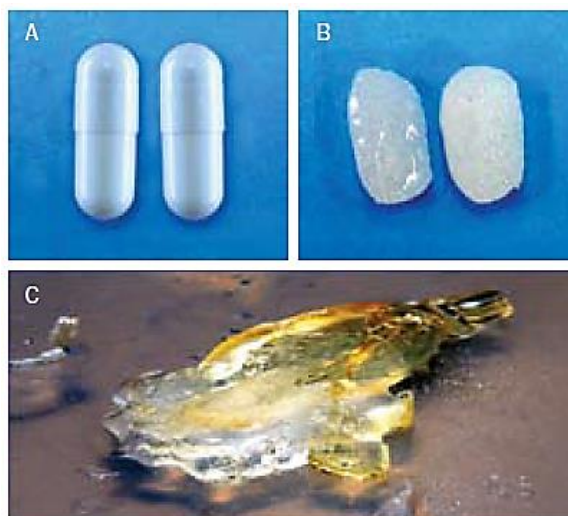


Figura 15 - Imagens fotográficas de (A) cápsulas ORADUR intactas e (B) em fase de dissolução com matriz viscoelástica que controla a velocidade de libertação do fármaco. Imagem fotográfica de (C) cápsula **Remoxy** resistente ao esmagamento e congelamento. Durect Corp., (2012).

- II. No ensaio de volatilidade, o vapor proveniente da formulação **Remoxy** possuía menor quantidade de oxicodona e era nocivo devido aos ingredientes da formulação. Logo, pouco atractivo e um fraco candidato ao abuso por via intranasal.
- III. Devido à sua alta viscosidade, a sua *performance* em ensaios de seringabilidade também faz desta formulação um candidato fraco ao abuso por via intravenosa.

OxyContin, a formulação de libertação controlada de oxicodona, com taxas elevadas de abuso via IV, foi reformulada pela Purdue Pharma, no sentido de dificultar a manipulação física e aprovada em Agosto de 2010 pela FDA (Havens, Leukefeld, DeVeaugh-Geiss, Coplan, & Chilcoat, in press). A comercialização da nova formulação iniciou-se a 9 de Agosto de 2010 e, no final desse ano, 92% das prescrições deste fármaco eram de oxicodona reformulada (Butler et al., 2013; Severtson et al., 2013).

Foi adicionado um agente gelificante (polietilenoglicol) que, ao contactar com 0,5 a 10 mL de líquido aquoso, após adulteração da forma farmacêutica sólida, aumenta a sua viscosidade em pelo menos 10 cP, ao ponto de impedir a sua utilização por vias alternativas. Esta formulação produz efeito terapêutico por um período mínimo de 12 horas (Wright, Oshlack, & Breder, 2012). Como demonstrado na Figura 16, a transformação num gele viscoso torna a formulação impossível de ser aspirada pela cânula da seringa (Alexander et al., 2014).



Figura 16 - Ensaio de esmagamento e seringabilidade à formulação original (em cima) e à nova formulação anti-abuso de **OxyContin**. Coplan (2013).

Para medir o impacto destas alterações, um estudo feito no período de 2009 a 2011 (antes e após a introdução da nova fórmula) nos EUA, a 2566 pacientes em tratamento para dependência por opióides, verificou a diminuição na escolha de **OxyContin** como primeira opção para abuso (de 35,6% para 12,8%). Contudo, notou-se aumento do uso de fentanil e de hidromorfona, e duplicação do consumo de heroína (Cicero, Ellis, & Surrat, 2012).

Num estudo de coorte realizado por Havens et al., (2014), entre 2010 e 2011, concluiu-se que a prevalência e frequência de abuso de **OxyContin** reformulado eram baixas para qualquer via de administração e que, principalmente, o abuso pelas vias IN e IV não era frequente comparado com os medicamentos concorrentes: oxicodona de libertação imediata e os dados retrospectivos da formulação original **OxyContin**. Estes dados mostram uma melhoria geral na redução de práticas ilícitas e, por outro lado, diminuição do risco para os pacientes que inadvertidamente quebram os seus comprimidos (Cone et al., 2013).

Severtson et al, (2013), mostraram ainda que a exposição ao abuso após a introdução da nova formulação foi notável (decréscimo de 38%), como se pode verificar na Figura 17, e que o abuso de outros opióides aumentou 2% para a mesma população e no mesmo espaço cronológico. Os autores concluíram que, também a exposição a uso acidental, não intencional, diminuiu 24% após o terceiro trimestre de 2010 (Severtson et al., 2013).

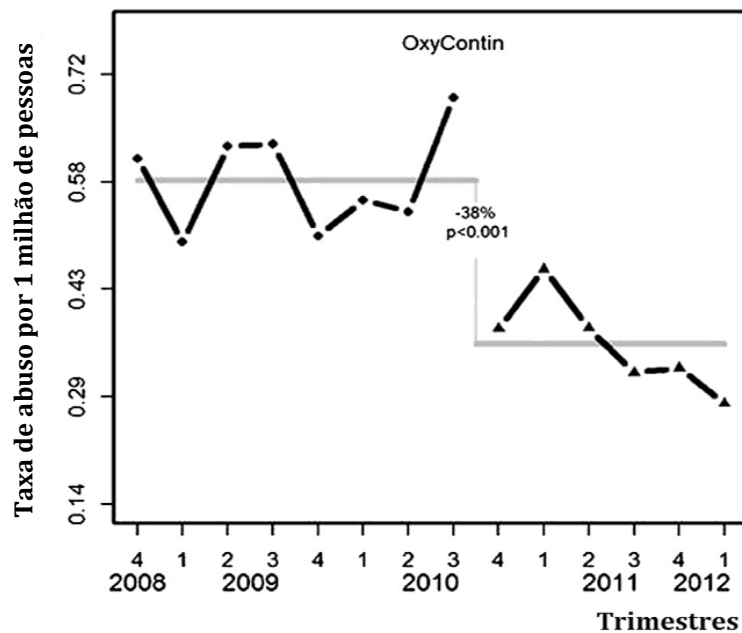


Figura 17 - Evolução dos valores de abuso, reportados ao centro de envenenamento, por cada 1.000.000 de pessoas para o medicamento **OxyContin**. Adaptado de Severtson et al., (2013).

Os autores relembram que os estudos reflectem a experiência nos primeiros anos após a introdução da nova formulação e que é possível que os utilizadores abusivos se

adaptam ao longo do tempo, tornando-se necessário prosseguir com a monitorização (Butler et al., 2013).

Em Abril de 2013, a informação constante deste medicamento passou a indicar que se trata de um produto que impede o abuso.

SECUREL, é uma tecnologia anti-abuso de libertação sustentada registada em 2008 e em fase de desenvolvimento, que pertence à TheraQuest Biosciences. A formulação resiste ao esmagamento, aquecimento e às tentativas físicas e químicas de extrair o princípio activo. Em contacto com um solvente forma uma substância viscosa que impede a filtração e extração. A formulação **TQ-1017** de cápsulas gelatinosas de tramadol, é um exemplo da aplicação desta tecnologia, tal como a **TQ-1015** com oxicodona (Khan & Gharibo, 2010).

Ainda sem relevar qual o fármaco opióide empregue na formulação, existe a tecnologia **EDACS**. Esta é a sigla para “Extruded Deterrence of Abusable Controlled Substances”, uma patente da Akela Pharma, feita a partir de um processo de extrusão a quente, que consiste numa matriz insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, não friável e que não quebra após compressão ou esmagamento. Não tem um bom perfil de dissolução para injeção em processos de adulteração. A matriz pode ser moldada em forma de comprimidos ou cápsulas. (Brennan & Stanos, 2010; Gharibo & Montecillo, 2011)

Como desvantagem apresenta-se o facto de não ser possível empregar a tecnologia a compostos lábeis (Khan & Gharibo, 2010).

5.4. Pró-fármacos

As formulações com pró-fármacos implicam que, após administração, o composto farmacologicamente inerte sofra metabolização e seja convertido num composto fisiologicamente activo (Khan & Gharibo, 2010). Esta estratégia permite que haja uma velocidade baixa de entrada de produto farmacologicamente activo em circulação; por sua vez, uma $C_{\text{máx}}$ mais baixa, em função da sua metabolização e que limita a possibilidade de toxicidade por *overdose* (Schuster, 2006; Wright et al., 2006). A manipulação física para propósitos de abuso apenas poderá acelerar o processo de

absorção, e não os efeitos subjectivos, pois esses continuarão limitados à velocidade de metabolização do composto (Romach et al., 2013). Ainda assim, o menor potencial para abuso do pró-fármaco, relativamente ao seu metabolito activo, deve ser comprovado; veja-se o caso da heroína, introduzida pela Bayer em 1898 como um pró-fármaco da morfina. A heroína não tem actividade intrínseca mas é rapidamente convertida no opióide, não representando nenhum impedimento ao abuso (Romach et al., 2013).

Para além do mecanismo anti-abuso, os pró-fármacos conseguem solucionar alguns problemas, já que podem ser úteis para (Hu, 2005):

- Aumentar a biodisponibilidade (melhorar a absorção ou diminuir a extensa metabolização de primeira passagem);
- Melhorar a solubilidade;
- Eliminar sabores desagradáveis;
- Diminuir a toxicidade;
- Proporcionar menor inactivação dos fármacos;
- Aumentar a estabilidade química; e
- Prolongar ou diminuir a duração de acção.

A activação metabólica dos pró-fármacos ocorre por acção de enzimas presentes nos sistemas biológicos e por simples activação química através de hidrólise, por exemplo (Hu, 2005).

Como desvantagem a esta abordagem aponta-se a dificuldade inerente aos estudos toxicológicos em animais uma vez que existem diferenças interespecies e interindividuais na metabolização das substâncias (Hu, 2005).

NRP290, é um derivado da hidrocodona em que é aplicada a tecnologia CARRIERWAVE, propriedade da New River Pharmaceuticals. Esta tecnologia produz os pró-fármacos por ligação covalente do princípio activo desejado (anfetaminas ou opióides) a, pelo menos, um aminoácido de ocorrência natural e com perfil de segurança comprovado. O princípio activo é libertado do conjugado por meio enzimático, sendo depois absorvido a nível intestinal (Khan & Gharibo, 2010).

Da informação pré-clínica disponível até então, constata-se que os aumentos de dose de pró-fármaco não afectam de forma significativa a biodisponibilidade, comparando com a mesma dose de bitartarato de hidrocodona. O mesmo fenómeno de baixa biodisponibilidade verifica-se se o pró-fármaco for usado via intranasal ou

intravenosa (Fig. 18). O composto é resistente à hidrólise enzimática e química e à extracção física (Kirk & Krishnan, 2005).

Também da New River Pharmaceuticals surge o **NRP369**, um derivado da oxicodona, alternativo ao **NRP290**, com o objectivo de tratar a dor crónica. No entanto, a informação disponível alega que o processo I&D para este composto está parado até que se recolham dados clínicos suficientes sobre o **NRP290** (New River Pharmaceuticals, 2004).

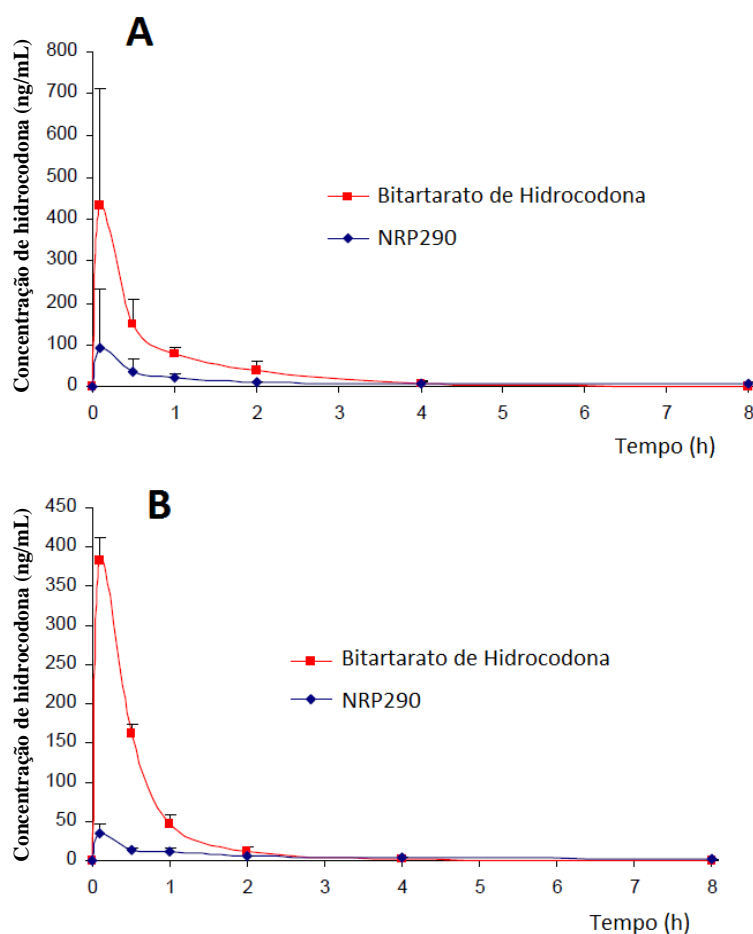


Figura 18 - Representação gráfica da biodisponibilidade de iguais dosagens da formulação **NRP290** e de bitartarato de hidrocodona, composto que compõe **Vicodin** de prescrição médica. (A) biodisponibilidade intravenosa em ratos. (B) Biodisponibilidade intranasal em ratos. Adaptado de Colucci, (2006).

Para o analgésico hidromorfona existe a formulação de pró-fármaco **PF329**, com libertação prolongada, desenvolvida com as tecnologias BIO-MD (Bio-Activated Molecular Delivery) e MPAR (Multi-Pill Abuse-Resistance) pela Signature Therapeutics (antiga PharmacoFore) (Moorman-Li et al., 2012). É por acção da enzima

tripsina que há clivagem do aminoácido ligado ao opióide (a azul na Fig. 19) quando o produto alcança o intestino delgado (Shafer, Husfeld, & Magruder, 2013b).

Produtos criados com a tecnologia BIO-MD não provocam o efeito euforizante procurado pelos utilizadores para abuso, uma vez que a formulação é inactiva na corrente sanguínea sem que seja convertida *à priori* no fármaco activo. A exposição sistémica não aumenta ao mastigar-se ou dissolver-se a preparação sólida e, com adição da tecnologia MPAR, torna-se indiferente a toma de 2 ou 3 comprimidos ou de 10 (Moorman-Li et al., 2012).

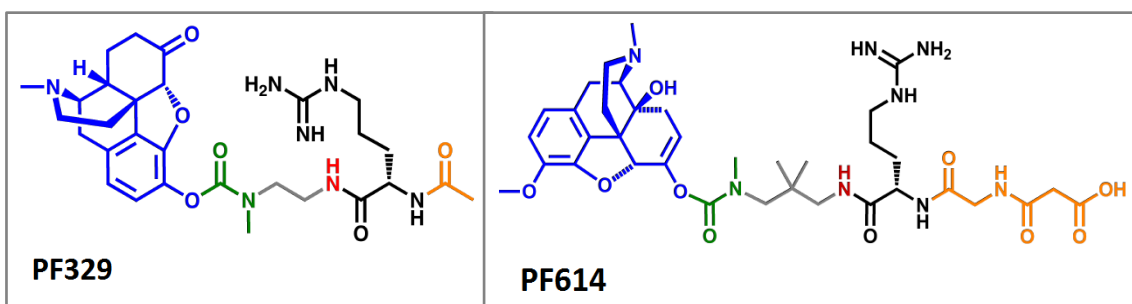


Figura 19 - Esquema representativo da estrutura química dos pró-fármacos **PF329** e **PF614**. A azul está representada a molécula opióide, a preto e laranja a molécula do AA e a verde e vermelho a ligação química entre eles, que após clivagem dá origem a uma ureia cíclica. Retirado de Shafer, Husfeld e Magruder (2013a).

Em fase de desenvolvimento está a formulação de libertação prolongada **PF614**, um pró-fármaco da oxycodona (Signature Therapeutics, n.d.). Estas duas formulações foram submetidas a testes mecânicos e a testes de extracção química, cujo procedimento simplificado consta da Tabela XI. Como resultado, o conteúdo de fármaco libertado foi inferior ao limite mínimo de detecção ($\approx 0,8\text{--}5\%$) excepto para a solução aquosa de bicarbonato de sódio e coca-cola em fervura cujo valor extraído duplicou (Shafer, Husfeld, & Magruder, 2013a).

Existem outras formulações específicas produzidas pela empresa: **PF03**, para hidromorfona, oximorfona e morfina; **PF06**, para oxycodona e hidrocodona e **PF16**, para o tapentadol (Moorman-Li et al., 2012).

Tabela XI – Procedimento simplificado dos testes mecânicos e de extracção química aos quais foram submetidas as formulações **PF329** e **PF614**. Adaptado de Shafer, Husfeld, & Magruder, (2013a).

Testes mecânicos	Testes de extracção química
1.º Pulverização da preparação	1.º Pulverização da preparação
2.º Extracção com 0,1% de mistura aquosa de ácido metanóico	2.º Incubação em soluções (vinagre, vodka, coca-cola, água engarrafada, azeite, solução saturada de bicarbonato de sódio) à temperatura ambiente e em água fervente por 1 hora.
3.º Centrifugação	3.º Acidificação por ácido metanóico
	4.º Centrifugação

5.5. Outros modelos em estudo

Os trabalhos científicos futuros devem identificar práticas clínicas que visem minimizar os riscos da dependência, a criação de *guidelines* para detecção precoce e manutenção de casos de vício e o desenvolvimento técnico de agentes clínicos eficazes na diminuição do potencial para abuso (Compton & Volkow, 2006a).

No ramo da genómica existe também potencial para gerar abordagens alternativas à manutenção da dor nas condições neurológicas, numa visão de medicina personalizada. Um exemplo é a ineficácia de alguns fármacos (por ex.: codeína) na ausência do CYP2D6 (Tremblay & Hamet, 2010). Avanços na farmacogenómica podem levar à optimização da eficácia terapêutica e minimização dos efeitos adversos, desde que se compreendam as variações individuais (polimorfismo genético) nas respostas aos analgésicos opióides. Estudos em ratinhos demonstraram que a sensibilidade à morfina variava de 0 a 90 valores percentuais de analgesia nas doses terapêuticas, consoante a sub-espécie de ratinhos (Paice, 2007).

Uma tecnologia em processo de patente pela Capsugel chama-se ABUSOLVE. A tecnologia oferece uma barreira física anti-abuso pela utilização de uma combinação de excipientes a fim de prevenir a inalação, injeção ou abuso por via oral, no caso de a toma ser concomitante com substâncias que favoreçam os efeitos do fármaco. A formulação preparada é contida numa cápsula de gelatina dura. A base para a formulação passa por: materiais pastosos e rígidos que contenham grande quantidade de sólidos em suspensão (para prevenir a pulverização mesmo após congelação), que sejam

insolúveis em água (resistente à extração) e com pontos de fusão acima dos 70°C (para impedir a liquefação e posterior injeção) (Capsugel, n.d., 2013).

Em processo de desenvolvimento pela Durect Corp. está o ORADUR-ADHD, um fármaco sob a tecnologia ORADUR para o tratamento da perturbação da hiperactividade e défice de atenção. Pretende-se que a administração do estimulante seja de uma dose por dia e que possua as já mencionadas propriedades anti-abuso. Em 2010, 2011 e 2012 foram conduzidos ensaios clínicos de Fase I com várias formulações-teste. Com base na informação e resultado obtidos serão feitas optimizações e melhorias para chegar à formulação final ideal (Durect Corp., 2014).

NKTR-181, é um conjugado de opióide com pequenas moléculas de polímeros, pela Nektar Therapeutics e encontra-se em fase de desenvolvimento clínico. A novidade esperada é que a sua absorção seja cerca de 90% mais lenta do que os opióides em formulações tradicionais através da barreira hematoencefálica portanto, com exposição limitada no CNS (Moorman-Li et al., 2012; NEKTAR, n.d.). Prevê-se que o efeito de euforia seja diminuído, mesmo quando o medicamento é tomado por outras vias que não a oral para assim diminuir o potencial para abuso do opióide incluído. Este produto demonstrou analgesia equivalente à oxycodona e, mesmo em doses 5 vezes superiores à dose letal de oxycodona, esta formulação não resultou em morte por depressão respiratória em ratos de laboratório (Moorman-Li et al., 2012).

Uma abordagem diferente da já falada é a do pró-fármaco de tezampanel originalmente produzido pela TorreyPines Therapeutics e com a designação de **NGX426** (Khan & Gharibo, 2010). O tezampanel é um antagonista dos receptores ionotrópicos de glutamato, mais especificamente bloqueia os receptores AMPA (subtipos GluR1 e GluR2) e Cainato (GluR5). O pró-fármaco desenvolvido é um éster do tezampanel, que após hidrólise enzimática se converte na molécula farmacologicamente activa. Alguns estudos apoiam a hipótese de que a formulação **NGX426** tem alguma actividade intrínseca e que bloqueia competitivamente os receptores AMPA. Actualmente, decorrem ensaios para avaliar a sua contribuição para o tratamento da dor neuropática (Wallace, Lam, & Schettler, 2012).

Num estudo por Wallace et al. (2012), foi administrada transdermicamente uma injeção de capsaicina para provocar sensação de calor, com dor local associada

(hiperalgia) e alodínia, de forma a mimetizar a dor neuropática. Anteriormente, 30 minutos para o placebo e 120 minutos para a formulação, tinha-se administrado **NGX426** e a redução da hiperalgia e alodínia foi sugestiva de sucesso no tratamento de condições clínicas de dor, como alternativa a outras classes de fármacos (Wallace et al., 2012).

6. ENSAIOS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

Fulcrum à avaliação das tecnologias anti-abuso é existirem metodologias de pesquisa que comparem a eficácia e a melhoria das novas formulações relativamente à apresentação convencional do composto, independentemente do tipo de estratégia que tenha sido usada (Schuster, 2006). Os métodos científicos utilizados para avaliar os ensaios pré-clínicos e ensaios de potencial para abuso em humanos, estão bem estabelecidos e documentados na literatura. As abordagens para detecção do potencial para abuso de novos produtos farmacêuticos passam por ensaios farmacológicos e neuroquímicos *in vitro*, comportamento animal, estudos laboratoriais em humanos, e ensaios clínicos. No entanto, com a introdução de novas formulações anti-abuso surgem novos desafios e ainda escasseiam métodos padronizados para avaliar estes produtos (McColl & Sellers, 2006).

Segundo Comer et al. (2008), o maior desafio ao criar estas novas formulações é precisamente desenhar estudos que forneçam dados válidos, pelo facto de as formulações anti-abuso se apoiarem nas características físicas da formulação em vez do perfil de acção farmacológico, logo a avaliação do potencial para abuso, quer em humanos quer em animais, ser mais subjectiva (Comer et al., 2008). No que refere à resistência da formulação perante manipulação física, são precisos estudos quantitativos que demonstrem os esforços aplicados para combater a tecnologia empregue e em que extensão a resistência diminui o padrão de abuso (McColl & Sellers, 2006). Os autores, Cone et al., em 2003, relembram que, uma vez que os utilizadores abusivos serão sempre criativos e altamente motivados, é improvável que qualquer programa de estudos de pré-comercialização das formas farmacêuticas avalie à exaustão todas as técnicas possíveis para adulterar o produto.

Por outro lado, sabe-se que o potencial para abuso real de novas formulações não é observado logo após a sua comercialização. A monitorização pós-aprovação deve ser feita num período mínimo de 3 anos para recolha de informação fiável (Sapienza, 2006).

Por motivos éticos e práticos, para os ensaios clínicos ou estudos da formulação são seleccionados preferencialmente os usuários recreativos de drogas, que não sejam dependentes destas no momento. Os indivíduos devem ainda albergar histórico de poli-uso não terapêutico de medicamentos pertencentes à mesma classe. Prefere-se esta população de indivíduos porque representa a população: (1) com maior risco para abuso

do composto, (2) que mais facilmente saberá caracterizar os efeitos, existindo menor probabilidade de um resultado falso negativo e (3) cujo comportamento se tenta prever (McColl & Sellers, 2006). Cada sessão de tratamento com estes fármacos envolve a toma de um fármaco ou placebo e a documentação de parâmetros físicos, comportamentais e efeitos subjectivos. Sabe-se que um longo $t_{1/2}$ do fármaco é preferível, no entanto, se for elevado torna impraticáveis os estudos clínicos tradicionais devido ao tempo de estudo arrastado e à retenção dos indivíduos (McColl & Sellers, 2006).

Nos ensaios clínicos compara-se a probabilidade para abuso que uma nova formulação ou novo opióide apresentam, por comparação com uma formulação de propensão já conhecida, em voluntários com historial de abuso de fármacos. Se o ensaio mostrar baixo potencial para abuso dentro dessa população então é expectável que o potencial para abuso na população em geral seja também baixo (Moorman-Li et al., 2012).

Se o objectivo for averiguar a resistência de uma formulação ao abuso então deve ser dada a oportunidade aos participantes de adulterar o medicamento e medir o grau de dificuldade de extracção da substância. De notar a relevância desta aferição ser guiada de forma abrangente: testar a capacidade de suportar aquecimento, congelamento, esmagamento, extractibilidade em solventes comuns, entre outros (Comer et al., 2008).

Segundo McColl e Sellers (2006), os métodos para testar o potencial de abuso em animais, com maior viabilidade são: ensaios de auto-administração (medida da necessidade) e de discriminação entre fármacos (reconhecer os efeitos). Estes, permitem comparar propriedades de reforço do fármaco-teste com um controlo conhecido. Os ensaios em primatas vêm corroborar a viabilidade dos testes de auto-administração em animais, já que os fármacos por estes administrados são os mesmos sujeitos a abuso por humanos. Estudos de discriminação/diferenciação de fármacos confirmam a capacidade dos utilizadores identificarem os efeitos do fármaco mesmo com doses abaixo das utilizadas tradicionalmente para abuso (McColl & Sellers, 2006).

Os dados possuem sempre um valor limitado uma vez que para formulações específicas se torna impraticável estudar o comportamento animal sobre a formulação em vias de aprovação para utilização em humanos, nomeadamente em termos de preparações orais sólidas e de dosagens. Naturalmente, os estudos em seres humanos representam a melhor evidência sobre o impacto da formulação final, mas o uso ilícito,

overdose e manipulação do produto não são etapas comuns de programas de estudos, nem poderão ser avaliados sem aprovação prévia (Wright et al., 2006).

De notar que os métodos para avaliação do potencial para abuso poderão sobre ou subestimar a atractividade real para o uso não médico e podem não ser aplicáveis às realidades dos diferentes países (Dasgupta et al., 2011).

Uma petição pela empresa McNeil em 2004 requeria à FDA testes adicionais de bioequivalência para novos medicamentos de metilfenidato de LP. Havia a suspeita de que os genéricos substitutos do produto inovador **Concerta** não satisfaziam a bioequivalência e resultado clínico deste produto e que a mera avaliação dos parâmetros AUC e $C_{\text{máx}}$ era insuficiente. Foi então proposta, por McNeil, a medição de AUCpR: a AUC desde a administração até ao $T_{\text{máx}}$ (Mansbach & Moore, 2006). Apesar de ser apenas um exemplo, destaca a ausência de avaliações padronizadas para estabelecer o potencial para abuso em produtos de libertação controlada.

Os estudos de extracção são úteis para antecipar o potencial para abuso parentérico enquanto que os estudos de dissolução e libertação ajudam à previsão de alterações na *performance* farmacológica após a administração oral. Uma melhor compreensão do comportamento do produto no solvente etanol seria útil e preveniria casos como o do **Palladone**. Este medicamento de libertação controlada de hidromorfona foi retirado do mercado americano após descoberta de que a ingestão concomitante com etanol resultava em aumentos não antecipados na $C_{\text{máx}}$ (Mansbach & Moore, 2006).

Apenas após introdução no mercado, a farmacovigilância monitoriza e confirma o impacto da formulação e o real potencial para abuso. Factores vitais para adequar a monitorização das formulações são (Wright et al., 2006):

- Consistência de definições (definições chave como mau uso, abuso ou uso ilícito não são utilizadas de forma consensual entre os autores);
- Amostragem geográfica representativa e característica: população, acesso aos serviços de saúde, grau de uso medicinal de substâncias da mesma classe ou com a mesma indicação, número de quilogramas de composto químico distribuído e número de prescrições médicas dispensadas, e
- Conveniência temporal e significativa.

Só recentemente, em Janeiro de 2013, a FDA emitiu um documento regulador para auxiliar a indústria no desenvolvimento de novas formulações anti-abuso de opióides. Mais precisamente, este documento dita os estudos que deverão ser conduzidos para

demonstrar o benefício e eficácia da tecnologia empregue (“FDA issues draft guidance”, 2013), e dá indicação de como, após comprovação clínica, deve ser feito o anúncio das propriedades anti-abuso na informação do medicamento (Ver Anexo I).

Cone et al., (2013) sugerem alguns procedimentos laboratoriais base para avaliar estas formulações (Tabela XII).

Tabela XII - Procedimentos laboratoriais para avaliação de uma formulação de libertação controlada de opióides. Adaptado de Cone et al., (2013).

Via	Método físico	Método químico	Ensaio
Oral	-	-	Dissolução em simulação de fluido gástrico e simulação de fluido gástrico+ etanol.
Oral, após mastigação	Esmagamento	-	Adulteração com objectos manuais e electrónicos seguidos de dissolução.
Oral, estado líquido	Esmagamento	Solução	Extracção aquosa e em etanol.
Nasal	Esmagamento	Extracção	Extracção em volumes pequenos de meio aquoso.
Injectável	Esmagamento	Extracção	Extracção com água e solventes orgânicos. Ensaio de seringabilidade e injectabilidade.
Rectal	Esmagamento	Extracção	Adulteração com objectos manuais e electrónicos seguidos de extracção aquosa.
Inalação	Segmentação, Esmagamento, Vaporização	Salificação, conversão para uma base	Extracção e ensaios de precipitação.
Sublingual	Esmagamento	Solução	Solubilidade e dissolução em pequenos volumes de meio aquoso e etanólico.

Em suma, são necessários dados de todos os aspectos mensuráveis e posterior avaliação, interpretação e integração prática no processo de desenvolvimento (McColl & Sellers, 2006).

7. ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

Idealmente, teríamos analgésicos sem o potencial para abuso inerente aos opióides; sedativos e ansiolíticos sem o potencial para abuso dos barbitúricos e benzodiazepinas; e medicamentos para controlo de peso sem o potencial para abuso de estimulantes do tipo das anfetaminas (Balster & Bigelow, 2003). Não sendo isto possível, actualmente, a solução passa por criar formulações anti-abuso para estas classes farmacoterapêuticas. O desenvolvimento destas formulações, requer uma avaliação epidemiológica prévia, porque é indispensável considerar o potencial real ou relativo para abuso; a história do fármaco e o seu padrão de abuso; o alcance, duração e significância do abuso; e qual o risco que traz para a saúde pública (Sapienza, 2006). No entanto, criar produtos com base em modelos comportamentais é complexo graças à grande diversidade das populações que abusa dos opióides.

As vantagens e desvantagens inerentes ao tipo de formulação, sumariadas na Tabela XIII, devem ser igualmente consideradas. Espera-se, também, que a aplicação de formulações anti-abuso previna os problemas que advêm do abuso, como por exemplo a infecção pelos vírus HIV, HBV e HCV (Budman et al., 2009), e que resultados positivos possam encorajar os médicos a prescrever estes produtos com menor relutância, de forma a tratar correctamente as condições de dor aguda e crónica (Sapienza, 2006). Também através de dados epidemiológicos e somente num futuro próximo, quando a maioria dos analgésicos opióides prescritos tenha tecnologias anti-abuso, saberemos com rigor quais a tecnologias que funcionam no mundo real.

O investimento das companhias é contínuo e extremamente activo nesta área. A utilização destas formulações ainda não é comum dado o peso económico e o constante desenvolvimento do sector. Para além destes motivos, existe ainda um parâmetro complexo que é o da necessidade de comprovação por provas clínicas.

Algumas companhias focam-se em desenvolver plataformas tecnológicas que sirvam de base a formulações enquanto que outras se especializam em fabricar produtos singulares. Verifica-se que o número de produtos que chega à fase de comercialização é ainda pequeno, o que revela o desafio subjacente a esta área. Assuntos ainda por solucionar são:

- Melhor relação entre os dados dos estudos pré-clínicos e de pré-comercialização com o impacto pós-comercialização no abuso, *overdose* e fatalidade;

- Avaliar em que medida os ensaios em animais poderão influenciar decisões de controlo do potencial para abuso, assim como a conveniência de planear acções de minimização de risco;
- Qual a abordagem para a avaliação e aprovação dos medicamentos genéricos das formulações anti-abuso inovadoras.

Tabela XIII – Síntese das vantagens e desvantagens de cada estratégia anti-abuso, abordada anteriormente. Adaptado de Romach et al., (2013); Stanos et al., (2012).

Estratégia anti-abuso	Vantagens	Desvantagens
Associação agonista-antagonista	Previne o abuso por todas as vias excepto a oral. Dificilmente se separa o agonista do antagonista.	Não previne o abuso por sobredosagem oral. Risco de sintomas de abstinência em caso de mastigação accidental. A sensibilidade ao antagonista poderá variar nos indivíduos.
Associação com um composto aversivo	Previne o abuso por via IN e IV.	Poderá não ser suficiente para prevenir o abuso por via oral. Efeitos adversos relacionados com o composto; alguns utilizadores podem estar dispostos a experienciá-los.
Barreiras físicas ou mecânicas	Impedimento para a maior parte das formas de adulteração. Gelificantes: barreira para alguns tipos de abuso.	Não previne sobredosagem oral. Utilizadores motivados poderão desenvolver outras técnicas de adulteração. Possível risco de gelificar na cavidade oral, o que torna difícil a adesão à terapêutica.
Pró-fármacos	Produto menos atractivo. Conversão metabólica no tracto gastrointestinal, específico para prevenir abuso por outras vias. Manipulação física e química sem sucesso.	Eficácia limitada se houver saturação da conversão enzimática. No caso do pró-fármaco possuir alguma actividade farmacológica, poderá provocar efeitos em doses altas.

Cone et al., (2013) deixam uma nota interessante, pois referem que a medida do sucesso da nova formulação não deve ser a resposta a “*é possível adulterar a forma?*” mas sim a “*a nova formulação terá impacto suficiente para fazer com que o abuso à escala mundial decresça?*”. Ainda que, a meu ver, a resposta seja positiva, da leitura da Tabela XIII, constata-se que as formulações anti-abuso estão longe de ser onipotentes. No que toca às suas limitações verifica-se que, por exemplo, uma formulação com

barreira física e libertação modificada torna-se inútil nos casos de abuso de fármacos por via oral com a forma intacta (sobredosagem). É oportuno também considerar a probabilidade das tecnologias anti-abuso não resistirem à adulteração em “laboratórios caseiros”. A esperança é que o tempo e esforço empregues actuem como um impedimento ao uso ilícito.

Não obstante, na minha opinião, não há dúvida de que são actualmente a melhor forma de actuar na problemática do abuso. Existem, de facto, outras estratégias teóricas para reduzir o abuso, como a sensibilização ou a monitorização da população alvo, já abordadas, mas estas não conseguirão ter efeitos “instantâneos” no utilizador abusivo. No momento do abuso, apenas uma formulação bem sucedida conseguirá evitá-lo.

Concluo assim que, formulações com perfis de libertação modificada devem sempre apresentar uma barreira física ou química à extracção do princípio activo; mas nem todas as formulações com esta estratégia terão de ter libertação modificada do fármaco. Uma mais valia das barreiras físicas, com alcance extra-abuso, é a segurança dos pacientes que possam inadvertidamente quebrar o comprimido de LM para facilitar a toma. Creio que se deve apostar no desenvolvimento de pró-fármacos eficazes para que as formulações incorporem o pró-fármaco da substância de abuso em associação com uma barreira física à extracção; apenas assim se conseguirá impedir o abuso por via oral e por vias sistémicas.

Considero que o desenvolvimento de formulações anti-abuso é uma temática relevante do ponto de vista da saúde pública e desafiante para quem se interessa pela tecnologia farmacêutica. Uma vez que há uma constante evolução diária, seria interessante acompanhar, durante os próximos anos, os progressos que vão sendo feitos. Deixo a sugestão de se voltar a disponibilizar o tema deste trabalho para investigar o estado da arte num futuro de, pelo menos, cinco anos.

Bibliografia

- Acura Pharmaceuticals. (n.d.). A comparison of the Abuse Resistant Properties of Three Commercially Available Opioid Tablets Versus Opioid Tablets Formulated with Aversion Technology. [Acedido a 01/09/2014]. Disponível em <http://acurapharm.com/products/acurox-tablets/extraction-testing/>
- Alexander, L., Mannion, R. O., Weingarten, B., Fanelli, R. J., & Stiles, G. L. (2014). Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies. *Drug and Alcohol Dependence*, 138, 1–6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.006
- Allegaert, K., & Anker, J. N. (2008). How to use drugs for pain management: from pharmacokinetics to pharmacogenomics. *European Journal of Pain Supplements*, 2(1), 25–30. doi:10.1016/S1754-3207(08)70060-9
- Andrew, T., Hakim, N. A., Radie, B., & Soscia, A. (2014). Roundtable discussion: Reformulating Opioids to Deter Abuse. *Drug Development & Delivery*, (February), 1–5. [Acedido a 19/02/2014]. Disponível em <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/ROUNDTABLE-DISCUSSION-Reformulating-Opioids-to-Det-648.aspx>
- Ballantyne, J. C., & LaForge, K. S. (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*, 129(3), 235–255. doi:10.1016/j.pain.2007.03.028
- Balster, R. L., & Bigelow, G. E. (2003). Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 70(3), S13–S40. doi:10.1016/S0376-8716(03)00097-8
- Barber, D. (1997). The physiology and pharmacology of pain: A review of opioids. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 12(2), 95–99. doi:10.1016/S1089-9472(97)80022-6
- Barich, D. H., Munson, E. J., & Zell, M. T. (2005). Physicochemical properties, formulation, and drug delivery. In B. Wang, T. Siahaan, & R. Soltero (Eds.), *Drug Delivery: Principles and Applications* (pp. 57–71). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Bartholomäus, J., Ashworth, J., Stahlberg, H., & Galia, E. (2012). Innovative Formulation Technology Protecting Intended Drug Action. *Drug Development & Delivery*, 12(8). [Acedido a 15/10/2014]. Disponível em http://www.intac.grunenthal.com/cms/cda/file/Formulation+Technology-+DDD+Oct+2012.pdf?fileID=232800072&cacheFix=1351670524000&__k=7acc0f7f50c504344cba1482e3ad40be
- Bartholomäus, J., Schwier, S., Brett, M., Stahlberg, H.-J., Galia, E., & Strothmann, K. (2013). New Abuse Deterrent Formulation (ADF) Technology for Immediate-Release Opioids. *Drug Delivery: Principles and Applications*, 13(8), 1–6.

- [Acedido a 07/07/2014]. Disponível em http://www.grunenthal.com/cms/cda/file/Drug+Development+%26+Delivery+October+2013+Vol+13+No+8.pdf?fileID=273800346&cacheFix=1383822554000&_k=3870fc7ab9c0252c7a9c8547fb47de75
- Baum, C., & Nelson, R. C. (1987). The Impact of the Addition of Naloxone on the Use and Abuse of Pentazocine. *Public Health Reports*, 102(4), 426–429. [Acedido a 25/08/2014]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477863/pdf/pubhealthrep00176-0080.pdf>
- Breitenbach, J. (2002). Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, 107–117. doi:0.1016/S0939-6411(02)00061-9
- Brennan, M. J., & Stanos, S. (2010). Strategies to optimize pain management with opioids while minimizing risk of abuse. *PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 2(6), 544–558. doi:10.1016/j.pmrj.2010.03.011
- Budman, S. H., Serrano, J. M. G., & Butler, S. F. (2009). Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation. *Harm Reduction Journal*, 6(8). doi:10.1186/1477-7517-6-8
- Butler, S. F., Cassidy, T. A., Chilcoat, H., Black, R. A., Landau, C., Budman, S. H., & Coplan, P. M. (2013). Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 14(4), 351–358. doi:10.1016/j.jpain.2012.08.008
- Calcagno, A. M., & Siahaan, T. J. (2005). Physiological, biochemical, and chemical barriers to oral drug delivery. In B. Wang, T. Siahaan, & R. Soltero (Eds.), *Drug Delivery : Principles and Applications* (pp. 15–27). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Capsugel. (n.d.). ABUSOLVE Abuse Deterrent Formulations. [Acedido a 07/07/2014]. Disponível em <http://capsugel.com/en/products-services/services/abusolve/>
- Capsugel. (2013). Abusolve™ Abuse Deterrence Technology. Belgium. [Acedido a 21/08/2014]. Disponível em http://capsugel.com/media/library/lit201308002_dfs_abusolve-abuse-deterrence-technology.pdf
- Chang, R.-K., Couch, R. A., & Burnside, B. A. (2004). Drug Formulations having reduced Abuse Potential. United States. [Acedido a 11/10/2014]. Disponível em <http://www.google.com/patents/US20040228802>
- Cicero, T. J., Ellis, M. S., & Surrat, H. L. (2012). Effect of Abuse Deterrent Formulation of OxyContin. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 187–189. doi:0.1056/NEJMc1204141

- Cicero, T. J., Inciardi, J. A., & Surratt, H. (2007). Trends in the use and abuse of branded and generic extended release oxycodone and fentanyl products in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2-3), 115–120. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.008
- Cogan, P. (2013). Deterrents to Narcotic Abuse: a review of mechanisms and clinical application. *PharmaNote*, 28(4). [Acedido a 20/08/2014]. Disponível em <http://copnt13.cop.ufl.edu/doty/pep/pharmanote/January2013.pdf>
- Colucci, R. D. (2006). New River Pharmaceuticals: First Albany Capital Chronic Pain Conference. [Acedido a 18/09/2014]. Disponível em <http://library.corporate-ir.net/library/17/179/179878/items/188687/NewRiveratFACConference31606.pdf>
- Collegium Pharmaceutical. (2011). DETERx Technology. [Acedido a 21/08/2014]. Disponível em <http://www.collegiumpharma.com/technology-introduction>
- Comer, S. D., Ashworth, J. B., Foltin, R. W., Johanson, C. E., Zacny, J. P., & Walsh, S. L. (2008). The role of human drug self-administration procedures in the development of medications. *Drug and Alcohol Dependence*, 96(1-2), 1–15. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.001
- Compton, W. M., & Volkow, N. D. (2006a). Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 83(S), S4–S7. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.10.020
- Compton, W. M., & Volkow, N. D. (2006b). Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug and Alcohol Dependence*, 81(2), 103–107. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.05.009
- Cone, E. J., Giordano, J., & Weingarten, B. (2013). An iterative model for in vitro laboratory assessment of tamper deterrent formulations. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1-2), 100–105. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.12.006
- Coplan, P. (2013). *One Company's Perspective with Reformulated OxyContin®*. Purdue Pharma L.P. [Acedido a 16/09/2014]. Disponível em <http://www.fdpi.org/docs/default-document-library/coplan---oxycontin-reformulation---v2.pdf?sfvrsn=0>
- Cruz, E., Li, S., Ayer, A. D., Pollock, B. J., Ruhlmann, G. C., Garcia, C., ... Hamel, L. G. (2010). Oros Push-Stick for Controlled Delivery of Active Agents. United States. [Acedido a 17/09/2014]. Disponível em <http://www.google.com/patents/US20100196425>
- Dasgupta, N., Henningfield, J. E., Ertischek, M. D., & Schnoll, S. H. (2011). When drugs in the same controlled substance schedule differ in real-world abuse, should they be differentiated in labeling?. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(1-2), 1–4. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.05.013

- Davis, W. R., & Johnson, B. D. (2008). Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 267–276. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.08.008
- Devarakonda, K., Vandenbossche, J., & Richarz, U. (2013). Complementary pharmacokinetic measures to further define the profile of once-daily OROS hydromorphone ER during single-dose and steady-state dosing. *SpringerPlus*, 2(625), 1–9. doi:10.1186/2193-1801-2-625
- Drugs.com. (2014a). Oxycodone. *FDA Professional Drug Information*. [Acedido a 21/08/2014]. Disponível em <http://www.drugs.com/pro/oxycodone.html>
- Drugs.com. (2014b). Oxycodone Extended-Release Tablets. *FDA Professional Drug Information*. [Acedido a 21/08/2014]. Disponível em <http://www.drugs.com/pro/oxycodone-extended-release-tablets.html>
- Durect Corp. (n.d.-a). Remoxy®. [Acedido a 15/09/2014]. Disponível em http://www.durect.com/wt/durect/page_name/remoxy
- Durect Corp. (n.d.-b). The ORADUR® Sustained Release Gel Cap Technology. [Acedido a 15/09/2014]. Disponível em http://www.durect.com/wt/durect/page_name/oradur_opioids
- Durect Corp. (2012). Oral Delivery Technology. Cupertino. [Acedido a 11/10/2014]. Disponível em http://www.durect.com/pdf/Durect_Oradur_Brochure_2012.pdf
- Durect Corp. (2014). ORADUR®-ADHD Program. [Acedido a 07/09/2014]. Disponível em http://www.durect.com/wt/durect/page_name/oradur_adhd
- FDA accepts for review Purdue Pharma's New Drug Application for Targiniq™ ER (oxycodone HCl/naloxone HCL Controlled-Release) Tablets CII. (2013). *Purdue Pharma News and Media*. [Acedido a 12/09/2014]. Disponível em <http://www.purduepharma.com/news-media/2013/11/fda-accepts-for-review-purdue-pharmas-new-drug-application-for-targiniq-er-oxycodone-hclnaloxone-hcl-controlled-release-tablets-cii/>
- FDA approves abuse-deterrent labeling for reformulated OxyContin. (2013). *FDA Press Announcements*. [Acedido a 18/08/2014]. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm348252.htm>
- FDA approves new extended-release oxycodone with abuse-deterrent properties. (2014). *FDA Press Announcements*. [Acedido a 12/09/2014]. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm406407.htm>
- FDA Consumer Health Information. (2013). *Goal of Labeling Changes: Better Prescribing, Safer Use of Opioids* (pp. 1–2). U.S. Food and Drug Administration. [Acedido a 12/09/2014]. Disponível em <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm367660.htm>

- FDA issues draft guidance on abuse-deterrent opioids. (2013). *FDA Press Announcements*. [Acedido a 11/02/2014]. Disponível em <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm334785.htm>
- Fudala, P. J., & Johnson, R. E. (2006). Development of opioid formulations with limited diversion and abuse potential. *Drug and Alcohol Dependence*, 83 Suppl 1, S40–S47. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.01.016
- Gharibo, C., & Montecillo, F. (2011). Tamper-resistant opioids. In R. S. Sinata, J. S. Jahr, & J. M. Watkins-Pitchford (Eds.), *The Essence of Analgesia and Analgesics* (pp. 463–466). New York: Cambridge University Press. [Acedido a 17/09/2014]. Disponível em http://books.google.pt/books?id=ZwPIjKg0XuC&pg=PA465&lpg=PA465&dq=EDACS+matrix+akela+pharma&source=bl&ots=J8bWdl9EhK&sig=_sRVXZ0p0wrrOl5itl155o94f9o&hl=pt-PT&sa=X&ei=yvv0U7m4Ecas0QWKzoCQDg&ved=0CCcQ6AEwAQ#v=onepage&q=EDACS matrix akela pharma&f=false
- Greene, L., Baxley, M., Bruckenthal, P., & Brushwood, D. (2010). New and emerging abuse-deterrent technologies. *PRIME*, (January), 1–3. [Acedido a 25/09/2014]. Disponível em http://primeinc.org/cme/e-clinical_precis/234/Pain_Management_2010:_New_and_Emerging_Abuse-Deterrent_Technologies
- Grudzinskas, C., Balster, R. L., Gorodetzky, C. W., Griffiths, R. R., Henningfield, J. E., Johanson, C.-E., ... Wright, C. (2006). Impact of formulation on the abuse liability, safety and regulation of medications: the expert panel report. *Drug and Alcohol Dependence*, 83 Suppl 1, S77–S82. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.02.008
- Han, C., & Wang, B. (2005). Factors that impact the developability of drug candidates: an overview. In B. Wang, T. Siahaan, & R. Soltero (Eds.), *Drug Delivery: Principles and Applications* (pp. 7–11). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Havens, J. R., Leukefeld, C. G., DeVeaugh-Geiss, A. M., Coplan, P., & Chilcoat, H. D. (in press). The impact of a reformulation of extended-release oxycodone designed to deter abuse in a sample of prescription opioid abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 139, 9–17. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.018
- Hedaya, M. A., & Aldeeb, D. (2014). The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. *Pharma Care Health SYs*, 1(1), 1–3. doi:10.4172/jpchs.1000e102
- Højsted, J., & Sjøgren, P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European Journal of Pain*, 11(5), 490–518. doi:10.1016/j.ejpain.2006.08.004
- Hu, L. (2005). Prodrug approaches to drug delivery. In B. Wang, T. J. Siahaan, & R. Soltero (Eds.), *Drug Delivery: Principles and Applications* (pp. 125–165). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

- IMS Health Inc. (2008). United Kingdom therapy class: N2A Narcotic Analgesics. [Acedido a 20/08/2014]. Disponível em https://system.netsuite.com/core/media/media.nl?id=1708&c=1053279&h=52d0505524bda152ed33&_xt=.pdf
- Jamison, R. N., Ross, E. L., Michna, E., Chen, L. Q., Holcomb, C., & Wasan, A. D. (2010). Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: a randomized trial. *Pain*, 150(3), 390–400. doi:10.1016/j.pain.2010.02.033
- Jones, C. M., Mack, K. A., & Paulozzi, L. J. (2013). Pharmaceutical Overdose Deaths, United States 2010. *JAMA*, 309(7), 657–659. [Acedido a 23/09/2014]. Disponível em <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1653518>
- Kapitzke, D., Vetter, I., & Cabot, P. J. (2005). Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(4), 279–297. [Acedido a 12/09/2014]. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1661636&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Khan, M. F., & Gharibo, C. (2010). Abuse deterrent opioids. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 14(2), 99–103. doi:10.1053/j.trap.2010.03.006
- Kirk, R. J., & Krishnan, K. (2005). *New River Pharmaceuticals: Investor Conference*. [Acedido a 18/09/2014]. Disponível em http://library.corporate-ir.net/library/17/179/179878/items/154324/FBR_Presentation_FINAL.pdf
- Kraychete, D. C., & Sakata, R. K. (2012). Use and rotation of opioids in chronic non-oncologic pain. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62(4), 554–562. doi:10.1016/S0034-7094(12)70155-1
- Lötsch, J. (2005). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29(5 Suppl), S90–S103. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.01.012
- Mansbach, R. S., Feltner, D. E., Gold, L. H., & Schnoll, S. H. (2003). Incorporating the assessment of abuse liability into the drug discovery and development process. *Drug and Alcohol Dependence*, 70(3), S73–S85. doi:10.1016/S0376-8716(03)00100-5
- Mansbach, R. S., & Moore, R. A. (2006). Formulation considerations for the development of medications with abuse potential. *Drug and Alcohol Dependence*, 83S, S15–S22. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.10.018
- Mastropietro, D. J., & Omidian, H. (2014). Drug Tampering and Abuse Deterrence. *Journal of Developing Drugs*, 3(1), 1–4. doi:10.4172/2329-6631.1000119
- McColl, S., & Sellers, E. M. (2006). Research design strategies to evaluate the impact of formulations on abuse liability. *Drug and Alcohol Dependence*, 83 Suppl 1, S52–S62. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.01.015

- McQuay, H. (1999). Opioids in pain management. *The Lancet*, 353, 2229–2232. doi:10.1016/S0140-6736(99)03528-X
- Mendelson, J., & Jones, R. T. (2003). Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug and Alcohol Dependence*, 70(2), S29–S37. doi:10.1016/S0376-8716(03)00057-7
- Mizuno, K., Yoneda, T., Komi, M., Hirai, T., Watanabe, Y., & Tomoda, A. (2013). Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*, 2, 366–376. doi:10.1016/j.nicl.2013.03.004
- Moorman-Li, R., Motycka, C. A., Inge, L. D., Congdon, J. M., Hobson, S., & Pokropski, B. (2012). A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 37(7), 412–418. [Acedido a 20/08/2014]. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3411218&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Morasco, B. J., Turk, D. C., Donovan, D. M., & Dobscha, S. K. (2013). Risk for prescription opioid misuse among patients with a history of substance use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 127(1-3), 193–199. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.06.032
- National Drug Control Strategy. (2014) (pp. 71–78). [Acedido a 23/09/2014]. Disponível em http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/ndcs_2014.pdf
- NEKTAR. (n.d.). R&D pipeline: NKTR-181. [Acedido a 15/09/2014]. Disponível em http://www.nektar.com/product_pipeline/cns_pain_nktr-181.html
- New River Pharmaceuticals. (2004). Product candidates: NRP369. [Acedido a 09/2014]. Disponível em <http://www.nrpharma.com/products/NRP369.htm>
- Paice, J. A. (2007). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Opioids. *Pain Management Nursing*, 8(3), S2–S5. doi:10.1016/j.pmn.2007.04.001
- Passik, S. D. (2014). Tamper-resistant opioid formulations in the treatment of acute pain. *Advances in Therapy*, 31(3), 264–275. doi:10.1007/s12325-014-0099-7
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11–16. doi:10.1177/2049463712438493
- Prescription Drug Abuse. (2011). *National Institute on Drug Abuse, U. S.* [Acedido a 13/09/2014]. Disponível em http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/prescription_1.pdf
- Prevalência do uso de drogas no mundo permanece estável. (2014). *UNODC Brasil*. [Acedido a 31/08/2014]. Disponível em <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2014/06/26-world-drug-report-2014.html>

- Raffa, R. B., Pergolizzi, J. V., Muñoz, E., Taylor, R., & Pergolizzi, J. (2012). Designing opioids that deter abuse. *Pain Research and Treatment*, 1–10. doi:10.1155/2012/282981
- Rariy, R. V., Fleming, A. B., Hirsh, J. C., Saim, S., & Varanasi, R. K. (2014). Tamper-resistant pharmaceutical compositions of opioids and other drugs. United States. [Acedido a 08/10/2014]. Disponível em <http://www.google.com/patents/US8840928>
- Romach, M. K., Schoedel, K. A., & Sellers, E. M. (2013). Update on tamper-resistant drug formulations. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1-3), 13–23. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.12.028
- Sapienza, F. L. (2006). Abuse deterrent formulations and the Controlled Substances Act (CSA). *Drug and Alcohol Dependence*, 83S, S23–S30. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.11.028
- Schaeffer, T. (2012). Abuse-deterrent formulations, an evolving technology against the abuse and misuse of opioid analgesics. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(4), 400–407. doi:10.1007/s13181-012-0270-y
- Schneider, J. P. (1999). Chronic Pain Management: Evaluating the Use of Opioids. Mosby, Inc. [Acedido a 28/04/2014]. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S106192599980109X>
- Schuster, C. R. (2006). History and current perspectives on the use of drug formulations to decrease the abuse of prescription drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 83S, S8–S14. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.01.006
- Severtson, S. G., Bartelson, B. B., Davis, J. M., Muñoz, A., Schneider, M. F., Chilcoat, H., ... Dart, R. C. (2013). Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 14(10), 1122–1130. doi:10.1016/j.jpain.2013.04.011
- Shafer, S., Husfeld, C., & Magruder, J. (2013a). *Abuse Resistance of Trypsin-Labile Extended-Release Opioid Prodrugs*. Signature Therapeutics. [Acedido a 19/09/2014]. Disponível em http://www.signaturerx.com/file.cfm/61/docs/Abuse_Resistance_Trypsin-Labile_Extended-Release_Opioid_Prodrugs.pdf
- Shafer, S., Husfeld, C., & Magruder, J. (2013b). *Pharmacokinetics of a Trypsin-Labile, Extended-Release Hydromorphone Prodrug in Healthy Volunteers*. Signature Therapeutics. [Acedido a 19/09/2014]. Disponível em http://www.signaturerx.com/file.cfm/61/docs/Pharmacokinetics_Trypsin-Labile_Extended-Release_Hydromorphone_Prodrug.pdf

- Signature Therapeutics. (n.d.). BIO-MD™ Opioids: Abuse-resistant Opioid Prodrugs. [Acedido a 09/09/2014]. Disponível em <http://www.signaturerx.com/view.cfm/59/Abuse-Resistant-Opioids>
- Spillane, J. F. (2004). Debating the Controlled Substances Act. *Drug and Alcohol Dependence*, 76(1), 17–29. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.04.011
- Stanos, S. P., Bruckenthal, P., & Barkin, R. L. (2012). Strategies to reduce the tampering and subsequent abuse of long-acting opioids: potential risks and benefits of formulations with physical or pharmacologic deterrents to tampering. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(7), 683–694. doi:10.1016/j.mayocp.2012.02.022
- Tomorrow's Vision of Pain Management: A Continuum of Solutions to Minimize Opioid Misuse, Abuse & Diversion. (2007). *Pain Balance*, (1), 1–12. [Acedido a 20/08/2014]. Disponível em http://www.naddi.org/aws/NADDI/asset_manager/get_file/15594?ver=10699
- Tremblay, J., & Hamet, P. (2010). Genetics of pain, opioids, and opioid responsiveness. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59 Suppl 1, S5–S8. doi:10.1016/j.metabol.2010.07.015
- Vosburg, S. K., Jones, J. D., Manubay, J. M., Ashworth, J. B., Benedek, I. H., & Comer, S. D. (2012). Assessment of a formulation designed to be crush-resistant in prescription opioid abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(1-2), 206–215. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.013
- Wallace, M. S., Lam, V., & Schettler, J. (2012). NGX426, an oral AMPA-kainate antagonist, is effective in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 13(12), 1601–1610. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01509.x
- Walsh, S. L., Nuzzo, P. A., Lofwall, M. R., & Holtman, J. R. (2008). The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 98(3), 191–202. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.05.007
- Walwyn, W. M., Miotto, K. A., & Evans, C. J. (2010). Opioid pharmaceuticals and addiction: The issues, and research directions seeking solutions. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(3), 156–165. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.001
- Webster, L. R., & Fine, P. G. (2010). Approaches to Improve Pain Relief While Minimizing Opioid Abuse Liability. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 11(7), 602–611. doi:10.1016/j.jpain.2010.02.008
- Weinstein, S. M. (2009). A new extended release formulation (OROS) of hydromorphone in the management of pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5(1), 75–80. [Acedido a 15/09/2014]. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2697506&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Wick, J. Y. (2011). Abuse Deterrent Formulations. *Pharmacy Times*. [Acedido a 20/02/2014]. Disponível em <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/September2011/Abuse-Deterrent-Formulations>
- Wong, P. S. L., Gupta, S. K., & Stewart, B. E. (2003). Osmotically Controlled Tablets. In M. J. Rathbone, J. Hadgraft, & M. S. Roberts (Eds.), *Modified-Release Drug Delivery Technology* (pp. 101–114). New York: Marcel Dekker, Inc. [Acedido a 31/08/2014]. Disponível em http://www.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=tDgtIg5dENIC&oi=fnd&pg=PA101&dq=OROS+push-stick+for+controlled+delivery+of+active+agents.&ots=uQEg_p9A0W&sig=pB_19DUmnNsluxeySXC4PKRfx0c&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- World Drug Report*. (2014). Vienna: United Nations publication. doi:10.1007/s12117-997-1166-0
- Wright, C., Kramer, E. D., Zalman, M.-A., Smith, M. Y., & Haddox, J. D. (2006). Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations. *Drug and Alcohol Dependence*, 83 Suppl 1, S68–S76. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.12.012
- Wright, C., Oshlack, B., & Breder, C. (2012). Pharmaceutical formulation containing gelling agent. United States. [Acedido a 16/10/2014]. Disponível em <http://www.google.com/patents/US8337888>
- Zamlott, M., Chao, W., Kang, L., Ross, J., & Fu, R. (2010). Remoxy®: A Novel Formulation of Extended-Release Oxycodone Developed Using the Oradur® Technology. *The Journal of Applied Research*, 10(3), 88–96. [Acedido a 10/09/2014]. Disponível em <http://www.durect.com/pdf/RemoxyAbusePaper2010.pdf>
- Zhang, Y., & Miller, D. W. (2005). Pathways for drug delivery to the central nervous system. In B. Wang, T. Siahaan, & R. Soltero (Eds.), *Drug Delivery: Principles and Applications* (pp. 29–56). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Anexo I : Guidance for Industry Abuse-Deterrent Opioids – Labeling (pp 17-21)

VI. LABELING

Including information about a product's demonstrated abuse-deterrent properties in labeling is important to inform health care providers, the patient community, and the public about the product's predicted or actual abuse potential. Accordingly, FDA encourages sponsors to seek approval of proposed product labeling that sets forth the results of physiochemical, physiologic, pharmacodynamic, pharmacokinetic, and/or formal postmarketing studies and appropriately characterizes the abuse-deterrent properties of a product.

To date, FDA has limited data correlating the potentially abuse-deterrent properties of certain opioid drug products with actual reduction in abuse or adverse events associated with abuse. When the data predict or show that a product's potentially abuse-deterrent properties can be expected to, or actually do, result in a significant reduction in that product's abuse potential, these data, together with an accurate characterization of what the data mean, should be included in product labeling.¹⁵ This information should be communicated as clearly and transparently as possible. It is critical that labeling claims regarding abuse-deterrent properties be based on robust, compelling, and accurate data and analysis, and that any characterization of a product's abuse-deterrent properties or potential to reduce abuse be clearly and fairly communicated.

Labeling language regarding abuse deterrence should describe the product's specific abuse-deterrent properties as well as the specific routes of abuse that the product has been developed to deter. For example, a formulation that limits an abuser's ability to crush a tablet and to extract the opioid may be labeled as limiting manipulation for the purpose of snorting or injection, if the data support such a claim. For this characterization to be accurate and not misleading, however, appropriate caveats are likely to be necessary. For example, it may be necessary for the labeling to explain that the product's abuse-deterrent properties only make abuse more difficult, not impossible, and that these properties provide no deterrence against other forms of abuse (such as swallowing the intact tablet).

FDA may also require caveats based on the types of studies performed or on the extent to which those studies accurately predict real-world effects. For example, when data supporting a product's potential to reduce abuse derive from premarketing studies that FDA determines are reasonably predictive but not determinative of reduced abuse, the labeling might include a statement such as:

This information is based on the above-described laboratory and clinical studies, which may not accurately predict the product's actual abuse potential. Postmarketing studies of the actual abuse patterns associated with this product are ongoing, and this information may be modified based on the results of such studies.

In the past, FDA has required descriptions of abuse-deterrence studies in labeling to be accompanied by statements that, for example, the clinical significance of the studies is unknown and that there is "no evidence" that the product's potentially abuse-deterrent properties actually

¹⁵ Abuse-deterrence information will be included in subsection 9.2 (Abuse) of the DRUG ABUSE AND DEPENDENCE section.

reduce the product's abuse potential. However, we believe the approach discussed in this section – which focuses on targeted data and a flexible, adaptive approach to labeling - will be beneficial to public health.

FDA encourages sponsors to develop abuse-deterrent formulations based on advances in the relevant science and technologies. As abuse-deterrence technologies improve, FDA expects that it will allow claims related to abuse deterrence commensurate with those improvements. On the other hand, FDA is concerned that abusers may adapt to abuse-deterrent formulations and discover methods of defeating them. Accordingly, FDA will take a flexible, adaptive approach to the labeling of these products. If and when abusers can overcome a technology such that it no longer has a meaningful effect in deterring abuse, FDA may require labeling revisions.

There are four general tiers of claims available to describe the potential abuse-deterrent properties of a product.

- Tier 1: The Product is Formulated with Physicochemical Barriers to Abuse
- Tier 2: The Product is Expected to Reduce or Block Effect of the Opioid When the Product is Manipulated
- Tier 3: The Product is Expected to Result in a Meaningful Reduction in Abuse
- Tier 4: The Product has Demonstrated Reduced Abuse in the Community

These tiers generally correlate with the four categories of study data described above. However, in order to provide as complete a picture as possible of a product's abuse-deterrent properties, FDA generally expects sponsors to provide data from Categories 1, 2, *and* 3 in order to be eligible for Tier 1, Tier 2, or Tier 3 claims. For example, Category 1 data alone likely will not be sufficient to support a Tier 1 claim; Category 2 or 3 data (or both) may be needed to ensure that a Tier 1 claim is not misleading.

That said, some products intended to deter abuse will not require data from each of the four study categories in order to be eligible for an abuse-deterrence claim. One example is a prodrug of an opioid for which there are Category 1 and 2 data demonstrating that it cannot be abused because it is not active until it has been metabolized in the gastrointestinal tract or the systemic circulation after oral ingestion. Based on these data, it may not be necessary to perform Category 3 studies to obtain approval for Tier 1 and/or Tier 2 claims related to deterring abuse via injection or insufflation.

The goal of product labeling for abuse-deterrent opioid formulations is to accurately reflect the available data regarding the expected or known impact of the abuse-deterrent formulation on abuse of the product while also accurately conveying any uncertainty regarding that impact. As discussed below, the nature of the claims available for a particular product will depend on the types of studies performed and the results of those studies. FDA is not able to provide specific guidance on the magnitude of effect that would be sufficient to support each type of claim. Labeling claims therefore will be assessed on a case-by-case basis, depending on the data presented.

Tier 1: Claims that a Product is Formulated with Physicochemical Barriers to Abuse

As discussed in Section IV, various physicochemical barriers to abuse may be initially assessed in Category 1 premarketing studies. The specific properties that resist manipulation and/or that result in the release of components of the formulation that may limit its ability to be abused should be described. In addition, the specific route or routes of administration affected by these abuse deterrence properties should be described.

An example of a Tier 1 claim could be:

These data demonstrate that, when the intact formulation is ground in a coffee grinder, the resulting particle size makes insufflation extremely difficult; and when those particles are heated they form a gelatinous substance that cannot be drawn up into a syringe or insufflated. Therefore, it appears that injection or snorting of the manipulated drug product would be difficult. However, abuse of this product is still possible by the oral route.

This statement would be followed by an appropriate acknowledgment that data from laboratory studies may not fully predict real-world abuse potential, that post-marketing studies are ongoing, and that this information may be modified based on the results of such studies.

Tier 2: Claims that a Product is Expected to Reduce or Block the Effect of the Opioid When the Product is Manipulated

As discussed in Section IV, pharmacokinetic data may also be used to demonstrate a product's abuse deterrence. An example of a Tier 2 claim could be:

These data demonstrate that, when the intact product is heated in a solvent suitable for injection and the resulting solution is injected, the opioid antagonist component is released into the systemic circulation at a pharmacokinetic exposure level that may result in blocking of the opioid's agonist effects, or in a mild to moderate degree of opioid withdrawal in an opioid-tolerant individual. However, abuse of this product is still possible by the oral route.

This statement would be followed by an appropriate acknowledgment that data from laboratory and clinical studies may not fully predict real-world abuse potential, that post-marketing studies are ongoing, and this information may be modified based on the results of such studies.

Tier 3: Claims that a Product is Expected to Result in a Meaningful Reduction in Abuse

As discussed in Section IV, data from appropriately designed, conducted, and analyzed human abuse potential studies may demonstrate a meaningful degree of reduction in abuse potential. If a sponsor seeks a Tier 3 claim that a product can be expected to result in a meaningful reduction in abuse, that claim generally will need to be supported by data from Category 1, 2, and 3 studies.

The Agency believes that reductions in drug “liking” generally are likely to result in meaningful reductions in abuse. However, data from Category 1 and 2 studies should serve as the basis for performing the Category 3 studies and will provide important supportive information in understanding the results of a Category 3 study. If data from Category 3 studies are robust, Tier 3 labeling claims and data regarding the design, conduct, and data from Category 3 studies may be included in the product labeling.

An example of a Tier 3 claim could be:

These data demonstrate that the inclusion of the opioid antagonist component in the product's formulation results in a decrease in euphoria and “liking” when a solution of the product in a suitable solvent for injection has been heated and the resulting solution injected parenterally. Based on these findings, this product's specific formulation may result in reduced abuse by parenteral injection. However, abuse of this product is still possible, including by the oral route or by snorting when the product is crushed.

This statement would be followed by an appropriate acknowledgment that data from laboratory and clinical studies may not fully predict real-world abuse potential, that post-marketing studies are ongoing, and this information may be modified based on the results of such studies.

Tier 4: Claims that a Product has Demonstrated Reduced Abuse in the Community

As discussed in Section V, post-marketing data from a variety of sources can demonstrate that a product's abuse-deterrent properties cause persistent and relevant reduction in its abuse. These data include data from appropriately designed, conducted, and analyzed formal post-marketing studies, as well as data from supplemental sources on the abuse of the product (e.g., data concerning the street value of prescription drugs).

FDA is currently considering formal studies plus a variety of supplemental data as sources that may be acceptable to provide evidence that a product's formulation has had an actual impact on its abuse. FDA anticipates that data from Category 1, 2, 3, and 4 studies (including both formal studies and supporting data) would be needed to support a Tier 4 claim. The combined results from all of these studies would be described in the product labeling, including specific study designs, conduct, analyses, and study data.

An example of a Tier 4 claim could be:

These data have demonstrated a reduction in abuse of this opioid in the community setting compared to the levels of abuse, overdoses, and deaths that occurred when only formulations of the same opioid without abuse deterrence properties were available. This reduction in abuse appears to be due to the product's particular formulation, which deters parenteral injection and snorting of the manipulated product. However, such abuse of this product is still possible, and the product's abuse deterrence properties do not deter abuse associated with swallowing the intact formulation.

This statement would be followed by an appropriate acknowledgment, if applicable, that postmarketing studies are ongoing and that this information may be modified based on the results of those studies.